

dc_646_12

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS

**A SERDÜLŐKORI HYPERTONIA JELLEGZETESSÉGEI MAGYARORSZÁGON,
KÜLÖNÖS TEKINTETTEL A CÉLSZERV-KÁROSODÁSOKRA**

Dr. Páll Dénes



DEBRECENI EGYETEM ORVOS- ÉS EGYÉSZSÉGTUDOMÁNYI CENTRUM

ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR

BELGYÓGYÁSZATI INTÉZET, ANYAGCSERE-BETEGSÉGEK TANSZÉK

Debrecen, 2013

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....	4
I. BEVEZETÉS	6
I.1. A SERDÜLŐKORI HYPERTONIA	6
I.1.1. A serdülőkori hypertonia epidemiológiája, kapcsolata a felnőtt hypertoniával.....	6
I.1.2. A vérnyomás mérése, az értékelésnél figyelembe vett tényezők.....	8
I.1.3. Teendők serdülőkori hypertoniában	10
I.1.4. Az ABPM szerepe, a fehérköpeny hypertonia jelentősége	11
I.2. A HYPERTONIA PATHOMECHANIZMUSÁBAN SZEREPET JÁTSZÓ TÉNYEZŐK.....	12
I.2.1. Nitrogén monoxid - endothelin rendszer	12
I.2.2. Szérum homocystein szint.....	13
I.2.3. ACE gén polimorfizmus.....	13
I.3. HYPERTONIA ÉS CÉLSZERV-KÁROSODÁSOK.....	13
I.3.1. Bal kamrai izomtömeg index	13
I.3.2. Arteria carotis communis intima-media vastagsága	14
I.3.3. A cerebrovascularis reaktivitás.....	14
II. A TÉMAVÁLASZTÁS INDOKLÁSA, CÉLKITŰZÉSEK.....	16
III. A VIZSGÁLT SZEMÉLYEK ÉS MÓDSZEREK	18
III.1. A VIZSGÁLAT FÁZISAI.....	18
III.2. SZŰRŐVIZSGÁLATI ADATLAP.....	21
III.3. A VÉRNYOMÁSMÉRÉS TECHNIKÁJA, A MÉRT ÉRTÉKEK INTERPRETÁLÁSA	25
III.4. LABORATÓRIUMI VIZSGÁLATOK	26
III.5. ULTRAHANGOS DIAGNOSZTIKAI MÓDSZEREK.....	27
III.6. 24 ÓRÁS AMBULÁNS VÉRNYOMÁS-MONITOROZÁS.....	29
III.7. A VIZSGÁLAT FOLYAMATÁBRÁJA	31
III.8. A HYPERTONIÁS ÉS A KONTROLLCSOPORT TOVÁBBI VIZSGÁLATAINAK ELEMSZÁMAI	32
III.9. STATISZTIKAI MÓDSZEREK	33
IV. EREDMÉNYEK	35
IV.1. A SERDÜLŐK VÉRNYOMÁSÁNAK EPIDEMIOLÓGIAI JELLEMZŐI	35
IV.1.1. A fiatalok epidemiológiai jellemzői	35
IV.1.2. A három egymást követő vérnyomásmérés eredménye	36
IV.1.3. A vérnyomást befolyásoló tényezők	37
IV.2. A 15-18 ÉVESEK VÉRNYOMÁSÉRTÉKEI, A HYPERTONIA PREVALENCIÁJA.....	44
IV.2.1. A normális és kóros vérnyomásértékek Debrecenben	44
IV.2.2. Debreceni és amerikai 15-17 éves serdülők vérnyomásának összehasonlítása	46
IV.2.3. A különbség lehetséges magyarázata: testmagasság, testtömeg.....	47
IV.2.4. A serdülőkori hypertonia prevalenciájának meghatározása.....	48
IV.3. A HYPERTONIÁS SERDÜLŐK JELLEMZŐI.....	48
IV.3.1. Epidemiológiai jellemzők.....	48
IV.3.2. Aethiopathogenesis.....	49
IV.3.3. A hypertoniások és a normotoniások összehasonlítása	49
IV.3.4. A pathomechanizmusban potenciálisan szerepet játszó tényezők	51
IV.3.5. Cél szerv-károsodások	53

IV.3.6. Nemek szerinti összehasonlítás.....	60
IV.4. A SERDÜLŐKORI HYPERTONIA DIAGNÓZISÁNAK MEGERŐSÍTÉSE ABPM-MEL	66
IV.5. AZ ABPM ALAPJÁN IGAZOLT HYPERTONIÁSOK TOVÁBBI VIZSGÁLATA	69
IV.5.1. Klinikai, laboratóriumi jellemzők.....	69
IV.5.2. Nitrogén-monoxid, endothelin-1 és kapcsolatuk a vérnyomással.....	70
IV.5.3. Cél szerv-károsodások vizsgálata	73
IV.6. A SERDÜLŐKORI FEHÉRKÖPENY HYPERTONIA JELENTŐSÉGE	78
IV.6.1. Az ABPM eredményei.....	78
IV.6.2. Rizikófaktorok és a pathomechanizmusban szerepet játszó tényezők.....	79
IV.6.3. Cél szerv-károsodások	83
V. MEGBESZÉLÉS.....	88
V.1. A SERDÜLŐK VÉRNYOMÁSÁNAK EPIDEMIOLÓGIAI JELLEMZŐI	90
V.1.1. Epidemiológiai jellemzők.....	90
V.1.2. A vérnyomás változása három egymást követő mérés során.....	91
V.1.3. A vérnyomást befolyásoló tényezők	92
V.2. A 15-18 ÉVES SERDÜLŐK VÉRNYOMÁSÉRTÉKEI, A HYPERTONIA PREVALENCIÁJA	96
V.2.1. A debreceni serdülők vérnyomásértékei; összehasonlítás az amerikai adatokkal .	96
V.2.2. A serdülőkori hypertonia prevalenciája	98
V.2.3. A hypertonia aethiopathogenesise	99
V.3. AZ ABPM JELENTŐSÉGE SERDÜLŐKORBAN	100
V.4. RIZIKÓFAKTOROK ÉS A PATHOMECHANIZMUSBAN SZEREPET JÁTSZÓ TÉNYEZŐK.....	103
V.4.1. Nitrogén-monoxid – endothelin.....	104
V.4.2. Homocystein.....	106
V.4.3. ACE gén polimorfizmus	107
V.5. SZUBKLINIKUS CÉLSZERV-KÁROSODÁSOK VIZSGÁLATA	109
V.5.1. Retinopathia	109
V.5.2. Microalbuminuria	110
V.5.3. Bal kamrai izomtömeg index.....	110
V.5.4. Arteria carotis intima-media vastagság.....	112
V.5.5. Cerebrovascularis reaktivitás	113
V.6. A SERDÜLŐKORI HYPERTONIA KOMPLEXITÁSA.....	117
V.7. TEENDŐK SERDÜLŐKORI HYPERTONIA ESETÉN	118
V.7.1. A serdülőkori hypertonia diagnosztikus és terápiás algoritmus.....	118
V.7.2. Teendők serdülőkori fehérvérnyomás hypertóniában	120
V.7.3. Teendők serdülőkori manifest hypertóniában	121
VI. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK.....	123
VII. IRODALOMJEGYZÉK	125
VIII. SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE	146
VIII.1. AZ ÉRTEKEZÉST MEGALAPOZÓ IN EXTENSO KÖZLEMÉNYEK.....	146
VIII. 2. TOVÁBBI IN EXTENSO KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE	150
VIII.3. KÖNYVFEJEZETEK	157
IX. SCIENTOMETRIAI ADATOK	160
X. KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS.....	161

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AAMI: Orvosi Műszerfejlesztő Társaság (Association for the Advancement of Medical Instrumentation)

ABPM: ambuláns vérnyomás monitorozás (Ambulatory Blood Pressure Monitoring)

ADMA: aszimmetrikus dimetylarginin

ACE: angiotensin-konvertáló-enzim

ACMV: áramlási sebesség az arteria cerebri mediában (arteria cerebri media velocity)

BH: légzés visszatartás (breath holding)

BHS: Brit Hypertonia Társaság (British Hypertension Society)

BMI: testtömeg index (body mass index)

CO₂: széndioxid

CVR: cerebrovascularis reaktivitás

DEOEC: Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum

DHS: Debrecen Hypertension Study

DNS: dezoxiribonukleinsav

EKG: elektrokardiogram

ET-1: endothelin-1

HBI: hyperbariás impact

HDL: magas denzitású lipoprotein (high density lipoprotein)

HI: hypertoniás időindex

HV: hyperventillatio (hyperventilation)

HYP: igazolt hypertonia

IMT: intima-media vastagság (intima media thickness)

LDL: alacsony denzitású lipoprotein (low density lipoprotein)

LVMI: bal kamrai izomtömeg index (left ventricular mass index)

MAU: microalbuminuria

MESA: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis

NHANES-3: National Health and Nutrition Examination Survey 3

NS: nem szignifikáns

NO: hatástanilag aktív nitrogén-monoxid

NO_x: plazma nitrogén-monoxid (NO_x=NO₂+NO₃)

NOS: nitrogén-monoxid-szintetáz

NT: normotonia

P: pulzusszám

PC: percentilis

PCR: polimeráz láncreakció (polymerase chain reaction)

PET: pozitron-emissziós tomográfia

PWV: pulzushullám terjedési sebesség (pulse wave velocity)

RR: vérnyomás

SD: standard deviáció, szórás

SPECT: single photon emission computed tomography

TCD: transcranialis Doppler

WCH: fehérköpeny hypertonia (white coat hypertension)

WHO: Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization)

I. BEVEZETÉS

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) adatai szerint az össz-halálozás közel 30 %-át, évente több mint 17 millió ember halálát okozzák a szív- és érrendszeri betegségek (1). Az előrejelzések szerint ez a szám fokozatosan emelkedik, 2030-ra meg fogja haladni a 23 milliót (2). Míg korábban a keringési rendszer betegségei elsősorban a fejlett országokban élőkét érintették, 2010-re már a fejlődő országokban is vezető egészségügyi problémává váltak. Hazánkban a halálozások több mint 50 százaléka szív- és érrendszeri eredetű (3).

Tekintettel a cardio- és cerebrovascularis betegségek és a háttérben álló atherosclerosis jelentőségére, a prevenció korunk egyik legfontosabb népegészségügyi feladata. A magasvérnyomás-betegség az atherosclerosis egyik legfontosabb, független rizikófaktor (4). A primer prevenció mellett döntő fontosságú a betegség minél korábbi diagnosztizálása, az érintettek gondozása, követése, a megfelelő nem-gyógyszeres illetve gyógyszeres kezelés alkalmazása.

A hypertonia - definíció szerint - az az emelkedett vérnyomás, mely hosszú ideig fennáll, és növeli a következményes cardiovascularis betegségek számát, ugyanakkor a kezeléséből származó előnyök meghaladják a kezelés elmaradásával járó veszélyeket és költségeket. A felnőttkori hypertonia előfordulási gyakorisága mind Európában, mind Amerikában magas: életkortól, nemtől és földrajzi helyzettől függően 15-45% között változik (5). Az átlagos vérnyomásérték a kor előrehaladtával nő, így a hypertonia az idősebb populációban gyakoribb. A 18-35 évesek között a magasvérnyomás-betegség előfordulási gyakorisága 10% alatti, 50-59 év között megközelíti az 50%-ot, míg a 70 év feletti életkorban a 65%-ot is meghaladja (6).

I.1. A SERDÜLŐKORI HYPERTONIA

I.1.1. A serdülőkori hypertonia epidemiológiája, kapcsolata a felnőtt hypertóniával

Az elmúlt két évtized epidemiológiai vizsgálatai alapján ismertté vált, hogy bár a cardiovascularis megbetegedések klinikai megjelenése döntően a felnőtt korra tehető, a primer hypertonia, vagy akár a coronaria betegség is gyakran serdülőkorban kezdődik (7). A különböző vizsgálatokban a serdülőkori hypertonia prevalenciája 0,4-17,3% közötti (8, 9). Ez a lényeges eltérés az ismert földrajzi- és etnikai különbségek mellett részben a nem egységes vizsgálati módszereknek, illetve diagnosztikai kritériumoknak köszönhető (10, 11). A 2004-ben publikált amerikai ajánlás alapján a serdülőkori magasvérnyomás-betegség előfordulási

gyakorisága 1-1,5% (12), míg mások 1-4,5%-ot állapítottak meg (13). A 2009-ben megjelent európai útmutató is hangsúlyozza a növekvő gyakoriságot (14), és megemlíti, hogy a serdülőkori hypertonia gyakran nem kerül felismerésre (15).

Míg felnőtteknél a normális és a kóros vérnyomásérték határa definíció szerint konstans, 18 év alattiak esetében ez az érték az életkorral változik. Ebben az életperiódusban a serdülőket a növekedés és a maturáció jellemzi, mely változások ráadásul a két nem esetén nem egyforma mértékben, illetve ütemben következnek be, így a két nem között a normális és a kóros vérnyomás értékek is különbözhetnek. Serdülőkorban - a gyermekkorhoz hasonlóan - az érvényben lévő nemzetközi és hazai ajánlások epidemiológiai definíciót alkalmaznak a normális és a kórosan emelkedett vérnyomás meghatározásánál (14). Az utóbbi két évtizedben végzett vizsgálatok a gyerekek és a serdülők átlagos vérnyomásértékének emelkedését regisztrálták. Az emelkedő vérnyomásértékek hátterében elsősorban az obesitas egyre gyakoribbá válása állhat (16).

A serdülőkorban észlelt vérnyomásértékek fontosságát és a belőle levonható következtetéseket nagymértékben meghatározza az, hogy milyen összefüggés áll fenn a fiataalkori és a felnőttkori vérnyomásértékek között (17). A fiataalkori hypertonia ellenőrzésének és kezelésének jelentőségét a későbbiekben a kezelés nélkül várható vérnyomás alakulása szabja meg. Serdülők egy év különbséggel mért vérnyomása között a korrelációs koefficiens (r) a systolés értéknél 0,62, a diastolés értéknél 0,4 volt (18). Más vizsgálok a kiindulási vérnyomás prediktív értékét - a 4 évvel későbbi vérnyomásra vonatkozóan - 50%-nak véleményezték, mely érték ismételt mérésekkel, hosszú követéssel és standardizálással tovább növelhető (19). A vérnyomásértékek varianciája az életkor növekedésével csökken (20), ezért a serdülőkori vérnyomásértékből levonható következtetések megbízhatóbbak, mint a gyermekkori vérnyomás és a későbbi tenzió közötti összefüggés. Hazánkban a fiataalkort érintő egyetlen epidemiológiai vizsgálatot Török és mtsai végezték, akik 12-13 éves iskolásokat vizsgáltak, és jó korrelációt észleltek a kezdeti és a 4 évvel későbbi vérnyomásértékek között (21).

Összefoglalóan megállapítható, hogy a fiatal- és a felnőttkori hypertonia kapcsolatát a „tracking” jelenség szemlélteti: a gyermek- vagy serdülőkorban magasabb vérnyomás-percentilisbe esők a növekedés és fejlődés során is általában e tartományban maradnak. Jó közelítéssel megjósolható, hogy ki tartozik később a fokozott rizikójú populációba, vagyis a

serdülőkori vérnyomásértékek prediktívek a felnőttkori magas vérnyomás vonatkozásában (22, 23).

I.1.2. A vérnyomás mérése, az értékelésnél figyelembe vett tényezők

Irányadó társaságok (24, 25, 26) egybehangzó ajánlása szerint 3 évnél idősebb korban, évente egy alkalommal, szűrés jelleggel, vérnyomásmérés javasolt. A tenzió ellenőrzése a serdülők rutin vizsgálatának részévé vált (24). A mérést több alkalommal szükséges megismételni ahhoz, hogy érdemi megfigyelést tehessünk, és azokból a megfelelő következtetéseket vonjuk le (12, 24). A vérnyomásmérés körülményei és technikája egyrészt abból a szempontból is meghatározóak, hogy sikerül-e időben felderíteni a serdülőkori magasvérnyomás-betegséget, másrészt csak a biztosan hypertóniásokat tekintsük betegnek. A fiatalok vérnyomásának mérése és az eredmény interpretálása különös körültekintést igényel, mivel (a) a különböző karkörfogat miatt eltérő szélességű mandzsetta szükséges, (b) feszültség, idegesség esetén az eredményekből következtetés levonása nem lehetséges, (c) a vérnyomás a növekedéssel és a fejlődéssel párhuzamosan változik. A vérnyomásmérés során kiemelkedő jelentőségű a standard nyugalmi körülmény, a validált vérnyomásmérők, az ismételt vérnyomásmérések (27).

A korai epidemiológiai vizsgálatokban alkalmanként mindössze egyszer történt vérnyomásmérés. Az utóbbi években a néhány perc különbséggel kivitelezett három mérés vált elfogadottá, melynek átlagát tekintjük az aktuális vérnyomás értéknek. A vérnyomásmérések hagyományos arany-standardjának tekinthető módszere a manométerrel, auscultatio útján történő vérnyomásmérés volt. Az utóbbi években az automata, digitális, oszcillometriás elven működő vérnyomásmérők széles körben elterjedtek. Az oszcillometriás készülékek tökéletesedésével a két technika között észlelt mérési különbségek eltűntek. Ezen készülékek előnye, hogy használatuk egyszerű, ezért alkalmazásuk, különösen otthoni vérnyomásmérésre és szűrővizsgálat céljából, egyértelműen ajánlott. Az újabb módszer kiküszöböli a vérnyomásmérő személy által elkövethető hibát, ugyanakkor a készülék hitelesítése és gyakori validálása elengedhetetlen. Az Európai Hypertonia Társaság (ESH) állásfoglalásában egyértelműen meghatározza, hogy a számos oszcillometriás elven működő vérnyomásmérő közül melyek felelnek meg a fenti kritériumoknak, vagyis melyek rutinszerű használata javasolt (28, 29).

Az oszcillometriás elven és az intraartériás úton mért vérnyomást összehasonlítva nagyon jó korrelációt (systolés $r=0,99$, diastolés $r=0,97$) észleltek (30). A higanyos és az oszcillometriás módszert összehasonlítva, a mérési eredmények közötti különbséget svéd szerzők úgy a systolés, mint a diastolés értéknél 1 Hgmm-nél kevesebbnek észlelték (31). Fentiek alapján a két módszer mind gyermekeken, mind felnőtteken, a systolés és a diastolés vérnyomás vonatkozásában egymással helyettesíthető.

A serdülők eltérő biológiai fejlettségének köszönhetően a két nem vérnyomásának normálértékei különbözhetnek. Epidemiológiai vizsgálatok eddigi tanúsága szerint a serdülőkori vérnyomást meghatározó legfontosabb tényező a testméret. A normális vérnyomás az életkor (32) illetve a testmagasság (25) növekedésével fiziológiásan emelkedik, a növekedéssel párhuzamosan a kóros értékek is magasabbá válnak. A fiatalok különböző növekedési üteme miatt - az életkor és a nem figyelembevételével mellett - a testmagasság számításba vétele pontosabb klasszifikációt tesz lehetővé. Azonos nem, életkor és testmagasság esetén a testsúly további módosító szerepet játszik. Jól ismert, hogy a testsúly egyértelmű pozitív korrelációban áll a vérnyomással. Ez az összefüggés feltételezhetőleg oki eredetű, vagyis a testsúlytöbblet játszik szerepet a magasabb vérnyomásértékekben (25). Ezt figyelembe véve a serdülőkori vérnyomás normálértékeinek, percentilis görbéinek meghatározásához korra, nemre és testmagasságra bontott alcsoportok létrehozása szükséges.

Mivel a vérnyomás folyamatosan változó paraméter, a normális és a kóros közötti határ meghúzása mesterséges. A hipertonia a normálistól való kvantitativ (és nem kvalitativ) eltérés, tehát nem vonható éles határ az élettani és a kóros vérnyomásérték közé (33). A klinikai gyakorlat szempontjából elengedhetetlen az „egészségestől való eltérés” definiálása. Serdülőknél a gyermekkorhoz hasonlóan epidemiológiai definíciót alkalmazunk: az átlag +2SD (szórás) feletti vérnyomás tekinthető hipertóniának.

A vérnyomás abban az esetben normális, ha 10 perc nyugalmat követően, 5 perc különbséggel elvégzett 3 mérés átlaga (sem a systolés, sem a diastolés érték vonatkozásában) nem haladja meg a nem, az életkor és a testmagasság alapján bontott alcsoport 90 percentilis értékét. Amennyiben a fiatal systolés és/vagy diastolés vérnyomása meghaladja azt, további ellenőrző mérések szükségesek. Serdülőkori hipertóniát a jelenleg is érvényben levő nemzetközi (14) és hazai (34) ajánlás alapján akkor diagnosztizálunk, ha legalább három, különböző időpontban észlelt 3-3 vérnyomásmérés átlagos eredménye

meghaladja a korra, nemre és testmagasságra jellemző érték 95 percentilis értékét. Amennyiben a systolés és a diastolés vérnyomás két különböző csoportba tartozik, akkor a teendők meghatározásához a fiatalot a súlyosabb kategóriába kell sorolnunk. A 95-99 percentilis + 5 Hgmm között szignifikáns, míg 99 percentilis + 5 Hgmm feletti érték esetén súlyos hypertoniáról beszélünk (8, 35). Magas normális érték akkor áll fenn, ha a systolés és/vagy a diastolés vérnyomás érték 90-95 percentilis között van, vagy meghaladja a 120/80 Hgmm feletti értékeket (14).

Az 1996-ban megjelent ajánlás - mely több mint 61.000 gyermek és serdülő vérnyomását elemezte - összefoglalta a 10 legfontosabb, az Egyesült Államokban készült epidemiológiai vizsgálat eredményét (25). Ez az adott életkor, nem és testmagasság esetén tartalmazta a 90 és 95 percentilis vérnyomásértékeket. A vizsgálatok az 1970-es – 80-as években történtek. Az adatok legfőbb kritikáját az jelenti, hogy mivel a korai vizsgálatokban mindössze egy alkalommal történt vérnyomásmérés, ezért valamennyi későbbi vizsgálatban is csak az első mérési eredményt vették figyelembe. Másrészt csak a vizsgálatban részt vettek 56%-a tartozott a kaukázusi rasszhoz. Fentiek felvetik annak a lehetőségét, hogy az évtizedekkel korábbi, egy mérésen alapuló, csak részben kaukázusi fiataloktól nyert vérnyomásmérési adatok nem feltétlenül adaptálhatók a XXI. század hazai serdülőire. A saját normálértékek meghatározása részben a hazai referencia értékek megalkotása, részben a serdülőkori hypertonia prevalenciájának meghatározása szempontjából is elengedhetetlen.

I.1.3. Teendők serdülőkori hypertoniában

Amennyiben rendelkezésre állnak a serdülőkori vérnyomásértékek - korra, nemre és testmagasságra bontott - normális és kóros percentilis értékei, akkor megállapítható, hogy egy adott fiatal vérnyomása az alcsoport milyen percentilisének felel meg. Ha az ismételt mérések átlaga meghaladja a 95 percentilis értéket, akkor felállítható a serdülőkori hypertonia diagnózisa és szükséges az aetiopathogenesis tisztázása. Secundær hypertonia esetén a kiváltó ok tisztázása nagy jelentőségű. Ez a forma 10 éves kor alatt gyakoribb. Idősebb életkorban döntően primer formával találkozunk (14), mikor is – a felnőttekhez hasonlóan – a rizikófaktorok, a társbetegségek és a célszerv-károsodások felmérése nélkülözhetetlen. A rizikófaktorok közül a pozitív családi anamnézis, a testsúlytöbblet, a dohányzás, a szénhidrát- és zsírsanyagcsere eltérés meghatározó jelentőségű. Felnőttkori hypertoniához hasonlóan a célszerv-károsodások tanulmányozása során a bal kamra

izomtömeg indexének, az arteria carotis intima-media vastagságának a meghatározása, valamint a retinopathia és a microalbuminuria vizsgálata javasolt.

I.1.4. Az ABPM szerepe, a fehérvérnyomás hipertónia jelentősége

A serdülőkori hipertóniával kapcsolatos aktuális európai ajánlás a magasvérnyomás-betegség diagnózisának a felállításához nem követeli meg ABPM végzését (14), ugyanakkor egyre több közlemény hasznosnak tartja és javasolja azt (36, 37). Az ABPM jelentőségét aláhúzza, hogy csak segítségével különíthető el teljes biztonsággal a fehérvérnyomás hipertónia, vagyis az az állapot, mikor a rendelői konzekvensen emelkedett értékekkel szemben a 24-órás vérnyomás-monitorozás normális értéket mutat. Nagy populációt érintő nemzetközi vizsgálatról első alkalommal 1991-ben számoltak be Portman és munkatársai (38). Három évvel később magyarországi egészséges, hipertóniás és ismert vesebeteg fiatalok ABPM eredményei jelentek meg. Ebben Reusz és munkatársai hangsúlyozták, hogy csökkent napszaki ingadozás gyakrabban észlelhető veseeredetű hipertónia esetén, illetve vese transzplantációt követően (39).

A felnőtteknél az ajánlásnak megfelelően elvégzett vérnyomásmérések mellett a rendelői környezetben észlelt hipertóniások mintegy 20 %-a fehérvérnyomás hipertóniás (WCH – white coat hypertension), mely arány az életkorral növekszik (40). Tízéves követés során a kezdetben fehérvérnyomás hipertóniások 42,6%-a magasvérnyomás-beteggé vált, míg normotóniások esetén ez mindössze 18,2% volt (41). Az utóbbi évtizedekben derült arra fény, hogy ez a jelenség a normotóniához képest emelkedett kockázattal járó állapot. A különböző tanulmányok cardiovascularis rizikófaktorok (koleszterin, triglicerid, glükóz) emelkedett szintjét észlelték fehérvérnyomás hipertónia esetén. Felnőtt korban a hipertónia által okozott célszerv-károsodások közül a vizsgálatok többségében pozitív összefüggést észleltek a WCH és a bal kamra hypertrophia, a bal kamrai izomtömeg (42, 43) valamint a carotis intima-media vastagság között (44, 45). Serdülőkorban ilyen jellegű vizsgálatok korábban nem történtek.

A WCH előfordulási gyakorisága serdülők körében - az eltérő kritériumok és módszerek miatt - igen eltérő: 1-41% közötti (14). A nemzetközi ajánlások egységesítése kiküszöböli a korábban észlelhető hibákat. A gyermek- és serdülőkori manifestált hipertónia növekvő gyakorisága mellett növekszik a magas-normális vérnyomásúak és a fehérvérnyomás hipertóniások aránya is.

Számos vizsgálat már serdülőkorban is igazolta a kapcsolatot a WCH - melynek hátterében leginkább a kóros szimpatikus idegrendszeri reguláció áll - és az endothel dysfunctio illetve az érfali merevség (artériás stiffness) között (46). Ez az állapot - már az élet első évtizedeiben is – bizonyítottan gyorsítja az atherosclerosis folyamatát. A fehérköpeny-hypertoniás serdülők között több vizsgálatban pozitív korrelációt találtak a bal kamrai izomtömeggel, ugyanakkor a vizsgálatok többségében egyértelmű bal kamra hypertrophia még nem volt kimutatható (47, 48).

I.2. A HYPERTONIA PATHOMECHANIZMUSÁBAN SZEREPET JÁTSZÓ TÉNYEZŐK

I.2.1. Nitrogén monoxid - endothelin rendszer

A nitrogén-monoxid - endothelin rendszerben többszörös, egymást serkentő és gátló hatások figyelhetők meg, melyek arra utalnak, hogy egészséges, nem hypertoniás személyekben a két endothelialis faktor között egyensúlyi állapot áll fenn, amely a vasodilatatív és a vasoconstrictív ingerek egymást ellensúlyozó hatásával jellemezhető. Egészséges emberben a folyamatosan termelődő bazális nitrogén-monoxid (NO) határozza meg alapvetően az erek tónusát (49).

Az atherosclerosis folyamatának egyik kezdő lépése az endothel funkció egyensúlyának a felborulása, az endothelium-függő relaxáció zavara és a vasoconstrictiós folyamatok túlsúlyba kerülése (49). Jelen ismereteink alapján hypertoniában az egyensúly felborulásához elsődlegesen hozzájáruló tényezők közül a három legfontosabb pathomechanizmus az NO szintézis zavara, a biológiai aktivitás csökkenése / fokozott degradáció és az NO termelést befolyásoló egyéb faktorok szerepe. A nitrogén-monoxidon kívül számos egyéb molekula befolyásolja a nyugalmi tónust, melyek közül kiemelkedő jelentőségű az erős vasoconstrictor potenciállal bíró endothelin (50).

Igazolt, hogy a hypertonia mellett az atherosclerosis egyéb rizikófaktorai is okoznak endothelium-függő relaxációs zavart, mely hatások az atherosclerosis kialakulása és annak további progressziója szempontjából additív jellegűek (51). A rizikófaktorok hatékony kezelésével az endothelium funkciója javítható, a cardiovascularis mortalitás csökkenthető (52).

Felnőtt hypertoniásokon bizonyított a nitrogén-monoxid szint csökkenése és az endothelin-1 koncentráció növekedése (53). Az irodalmat áttekintve nem találtunk adatot

arra vonatkozóan, hogy a serdülőkori primer hypertonia kialakulásában és fenntartásában milyen szerepük van a fenti tényezőknek.

I.2.2. Szérum homocystein szint

Évtizedek óta ismert a magas homocystein szint és az atherosclerosis közötti összefüggés (54). A fokozott cardiovascularis rizikót alapvetően két - egymással összefüggő, egymástól élesen el nem határolható - mechanizmussal magyarázzák. Egyrészt a szérum homocystein okozta vérnyomás-emelkedés, másrészt az érfalra kifejtett károsító hatás játszik szerepet, mely utóbbi két úton valósulhat meg. Az egyik mechanizmus az úgynevezett oxidatív stressz hipotézis: az emelkedett szérum homocystein szint gátolja az NO szintézist, illetve csökkenti az NO elérhetőséget, így járulva hozzá a simaizomsejt proliferációhoz és az intima-media hyperplasiához. A másik feltételezett útvonal az aszimmetrikus dimetilarginin - mely a nitrogén-monoxid szintetáz (NOS) rendszer endogén inhibitora - szintjének növelése. Mindkét útvonalra jellemző, hogy az NO/endothelin egyensúly megbomlik, megváltozik a vasodilatatio/vasoconstrictio egyensúlya, és ezáltal fokozódik az erek remodellingje (55).

Bár a magas szérum homocystein szint és az atherosclerosis közötti kapcsolat egyértelmű, ugyanakkor klinikai vizsgálatokban a szérum homocystein szint szignifikáns csökkentése ellenére sem sikerült mérsékelni a cardiovascularis végpontok gyakoriságát (56, 57).

I.2.3. ACE gén polimorfizmus

Az angiotensin-konvertáló-enzim (ACE) génjének insertio/deletio polimorfizmusa erősen összefügg a keringő és a szöveti ACE szinttel, mely az angiotensin II. befolyásolásán keresztül jelentős hatással bírhat egyrészt a vérnyomásra, másrészt a célszerv-károsodások kialakulására (58). Az irodalmi adatok nem egységesek az ACE gén DD allélje és a hypertonia, illetve a következményesen kialakuló bal kamra hypertrophia és intima-media vastagság vonatkozásában.

I.3. HYPERTONIA ÉS CÉLSZERV-KÁROSODÁSOK

I.3.1. Bal kamrai izomtömeg index

A magasvérnyomás-betegség okozta cardialis károsodások jelentősége mind klinikai, mind prognosztikai szempontból jelentős. A tartósan fennálló magas vérnyomás károsan

befolyásolja a bal pitvar és kamra szerkezetét és a coronariák perfúzióját. Felnőtteknél a bal kamra hypertrophia a cardiovascularis mortalitás és morbiditás egyik legerősebb, független rizikófaktor a mind a teljes populációban (59) mind hypertóniásoknál (60).

Echokardiográfia segítségével kiszámítható a bal kamra izomtömege (61). Az elmúlt években végzett vizsgálatok bizonyították, hogy a betegség korai, még tünetmentes szakában is kimutatható szubklinikus szervkárosodás: a normotóniás kontrollokhoz képest emelkedett vérnyomásnál a LVMI is nagyobbak bizonyult (62).

I.3.2. Arteria carotis communis intima-media vastagsága

Az atherosclerosis folyamatának előrehaladtával az érfalban számos, jelentős részben ismert, de továbbra is intenzíven kutatott folyamat zajlik. A subendothelium megvastagodik, melyet ultrahang vizsgálattal az intima-media vastagságának (IMT: intima media thickness) mérésével számszerűsíteni lehet. Az arteria carotis IMT növekedése az egyik legkorábban kimutatható elváltozás, időben megelőzi az atheroscleroticus plakkok, illetve a stenosisok kialakulását, tehát – amennyiben izoláltan van jelen - szubklinikus célszerv-károsodásnak tekinthető (63, 64). A carotis IMT bizonyítottan korrelál a coronaria elváltozások meglétével, előrejelzi a halálos és nem-halálos cerebro- és cardiovascularis események bekövetkeztét, mely összefüggés a hagyományos rizikófaktorokkal történő korrigálás után is szignifikáns (63, 64).

I.3.3. A cerebrovascularis reaktivitás

Az agyi ereket érintő betegségek kiemelkedő fontosságúak, ezért az agyi erek állapotára, valamint a vérátáramlás vizsgálatára használható eljárások különös jelentőséggel bírnak. A transcranialis Doppler ultrahang vizsgálatot - a csontos koponya okozta technikai akadály miatt - először újszülötteknél alkalmazták sikeresen. A felnőttek vizsgálatára alkalmas, temporalis csontablakot kihasználó eljárás lehetővé tette a bazális agyi artériák vizsgálatát (65). A módszer a vizsgálható érszakaszokon alkalmas az érszűkülettel, occlusióval vagy vasospasmussal járó állapotok kimutatására, a collateralis keringés és a revascularisatio megítélésére (66).

A transcranialis Doppler a középnagy erek tanulmányozása mellett az agy rezisztencia-arterioláiban bekövetkező gyors változások kimutatására is alkalmas. Az egyik dinamikus vizsgálat az úgynevezett légzés-visszatartásos teszt, amikor az emelkedő

széndioxid szint miatt az arteriolákban vasodilatatio megy végbe, és ez által a vizsgálható középnagy erekben megnövekszik a vérátáramlás sebessége. Fentiekkel szemben hyperventillatit követően a hypocapnia valamint a hyperoxia vasoconstrictiot eredményez. A légzés-visszatartásos és a hyperventillatiós teszt alkalmas az agyi arteriolák funkciójának (autoreguláció és metabolikus reguláció) tanulmányozására (67, 68).

Hosszú távon a csökkent cerebrovascularis reaktivitás jelentősége nagy, mivel a károsodott válaszkészségű betegekben az ischaemiás agyi károsodások kialakulásának valószínűsége nagyobb (69). A vazoreaktivitás tesztek igazolták, hogy az agyi arteriolák magasvérnyomás-betegség miatt károsodott reakciókészsége megfelelő antihypertenzív kezelés mellett normalizálódhat (70).

II. A TÉMAVÁLASZTÁS INDOKLÁSA, CÉLKITŰZÉSEK

Magyarország 15-18 éves korosztályát érintő, populáció-alapú, reprezentatív vizsgálat a vérnyomás normális és kóros értékeit valamint a magasvérnyomás-betegség prevalenciáját illetően, az értekezésben bemutatott vizsgálatsorozatot megelőzően nem történt. A jelenleg érvényben levő - a hazai orvosok számára elérhető - amerikai ajánlás (12, 24) vérnyomás nomogramjai 1976 és 1991 között végzett 10, Egyesült Államokban elvégzett epidemiológiai vizsgálat adataiból származnak. Tekintettel a hazai és a közép-európai, normális és kóros serdülőkori vérnyomásmérési hiányára, illetve az elérhető (amerikai) referencia adatok nehézkes adaptációjára, Debrecen város középiskolás fiataljainál szűrővizsgálatot végeztünk a serdülőkori hypertonia szempontjából. Munkánk során az epidemiológiai adatok nyérése mellett szekunder prevenció célokat is szem előtt tartottunk, mivel - megítélésünk szerint - a hypertonia diagnózisának időben történő felállításával, megfelelő kezeléssel és a fiatalok gondozásával a szövődmények és célszerv-károsodások kialakulása megelőzhető illetve lassítható. Vizsgáltuk a vérnyomást befolyásoló tényezőket, meghatároztuk a serdülőkori hypertonia prevalenciáját.

Munkánk második részében az ismételt eseti vérnyomásmérések alapján hypertóniásnak véleményezett fiatalok további kivizsgálását végeztük. Eredményeiket összevetettük egy biztosan normotóniás kontrollcsoportéval. Választ kerestünk arra, hogy a hypertóniás fiatalok – túl az emelkedett vérnyomásértéken – különböznek-e az egyéb rizikófaktorok, illetve további laboratórium paraméterek vonatkozásában: észlelhető-e az endothel funkcióra jellemző nitrogén-monoxid - endothelin-1 szintjeinek és azok arányának a megváltozása. Vizsgálni kívántuk a szérum homocystein szintet és az ACE gén polimorfizmusát. Tanulmányoztuk, hogy ebben az életkorban kimutathatóak-e már szubklinikus célszerv-károsodások (bal kamrai izomtömeg index, arteria carotis intima-media vastagság), illetve transcranialis Doppler segítségével elemeztük az agyi erek vasoreaktivitását.

Az eseti mérések által felállított hypertonia diagnózist 24-órás vérnyomás-monitorozás segítségével pontosítottuk: igazolt hypertóniás és fehérköpeny hypertóniás csoportot képezve. Először az igazolt hypertóniások és a normotóniások közötti eltéréseket vizsgáltuk, majd a serdülőkori fehérköpeny hypertóniás fiatalok adatait elemeztük. Választ kerestünk arra a kérdésre, hogy a serdülőkori fehérköpeny hypertonia fiziológiás vagy kóros

állapotnak tekinthető-e, vagyis eredményeik inkább a normotoniás, vagy a manifest hypertóniásokéhoz hasonlítanak-e, esetleg kimutathatóak-e szubklinikus célszerv-károsodások.

Munkánk során az alábbi konkrét **célkitűzéseket** fogalmaztuk meg:

1. Debrecen város 15-18 éves fiataljainál a nemzetközi ajánlásnak megfelelő, szűrő jellegű vérnyomásmérés kivitelezése. Szűrővizsgálati adatlap segítségével epidemiológiai adatok nyerése.
2. A serdülők vérnyomását potenciálisan befolyásoló tényezők (nem, életkor, testmagasság, testtömeg, családi anamnézis, születési súly, élvezeti szerek, életmód) vizsgálata.
3. A normális és kóros vérnyomás percentilis értékek meghatározása az életkorra, nemre és testmagasságra bontott alcsoportokban.
4. Eredményeink és az amerikai ajánlásban szereplő adatok összevetése, az esetleges különbségek magyarázata.
5. Az emelkedett systolés és/vagy diastolés vérnyomású fiatalok ismételt vérnyomásmérése, a serdülőkori hypertonia prevalenciájának meghatározása.
6. A hypertóniások további vizsgálata: az aethiopathogenesis tisztázása.
7. A hypertóniás fiatalok epidemiológiai jellemzése.
8. A nitrogén-monoxid, a homocystein szint és az ACE gén polimorfizmus vizsgálata.
9. A célszerv-károsodások: bal kamrai izomtömeg index, arteria carotis intima-media vastagság és cerebrovascularis reaktivitás vizsgálata.
10. A nemek közötti különbség vizsgálata serdülőkori hypertonia esetén.
11. A hypertonia diagnózisának megerősítése ambuláns vérnyomás-monitorozással, a manifest hypertóniások további vizsgálata.
12. A manifest hypertóniások nitrogén-monoxid és endothelin-1 szintjének a tanulmányozása, kapcsolatuk a cerebrovascularis reaktivitással.
13. A fehérvérsejt hypertóniás serdülők laboratóriumi jellemzőinek (vércukor, vérzsír, nitrogén-monoxid, homocystein) vizsgálata.
14. A fehérvérsejt hypertóniások esetleges célszerv-károsodásainak (bal kamrai izomtömeg index, arteria carotis intima-media vastagság) és cerebrovascularis reaktivitásának a vizsgálata.

III. A VIZSGÁLT SZEMÉLYEK ÉS MÓDSZEREK

III.1. A VIZSGÁLAT FÁZISAI

- a. A vizsgálat megtervezése, a szükséges engedélyek beszerzése, a középiskolások, a szülők és a pedagógusok tájékoztatása a vizsgálat céljáról.
- b. A vizsgálók kiképzése és a „pilot study” kivitelezése.
- c. Debrecen középiskolás fiataljainak populáció-alapú szűrővizsgálata során egy adatlap kitöltése mellett 3 alkalommal vérnyomásmérés, illetve testtömeg- és testmagasság mérés.
- d. Az adatok számítógépes rögzítése és feldolgozása, a továbbvizsgálandók körének meghatározása.
- e. Az emelkedett eseti vérnyomású fiatalok további vérnyomásmérése. A hypertóniás fiatalok kiválasztása, a hypertonia prevalenciájának meghatározása.
- f. A hypertóniások további vizsgálata, a cardiovascularis rizikó status felmérése, szövődmények, célszerv-károsodások vizsgálata (vér- és vizeletvizsgálat, EKG, hasi ultrahang, arteria carotis és transcranialis Doppler vizsgálat, transthoracalis echokardiográfia, szemészeti vizsgálat). Fenti vizsgálatok elvégzése egy normotóniás kontroll csoportnál. A hypertonia diagnózisának megerősítése céljából 24 órás vérnyomás-monitorozás elvégzése.

III.1.1. A vizsgálat 1. fázisa

A vizsgálatra a Debreceni Orvostudományi Egyetem (jelenleg Debreceni Egyetem Orvos és Egészségtudományi Centrum) Kutatás-Értékelési Bizottság engedélyével került sor. Polgármesteri engedély birtokában vizsgálatunkat „Debrecen Hypertension Study” (rövidített név: DHS) elnevezés alatt végeztük.

A Debrecen Megyei Jogú Város Polgármesteri Hivatal Oktatási Irodájának elvi támogatását élvezve, írásban értesítettük, majd személyesen felkerestük valamennyi debreceni középiskola igazgatóját, tájékoztatva őket a vizsgálat céljáról, kérve együttműködésüket. A vizsgálatot megelőzően a középiskolás fiatalok írásos tájékoztatót kaptak a célkitűzésekről és a lebonyolításról. Egyben kértük a fiatalok és szüleik beleegyezését a vizsgálat elvégzéséhez és adataiknak - a személyiségi jogok betartása melletti - statisztikai feldolgozásához. Több nap állt rendelkezésre, hogy a középiskolások a

tájékoztatót áttanulmányozzák, és azt szüleikkel megbeszéljék. A vizsgálatra a beleegyező nyilatkozat aláírása után került sor.

III.1.2. A vizsgálat 2. fázisa

A vizsgálat lebonyolításában segédkező szigorló orvosokat kiképeztük a vérnyomásmérés, a testtömeg és testmagasság mérés helyes technikájára. A szűrővizsgálati adatlap kitöltése során felmerülő kérdésekre adandó válaszokat egységes szempontrendszer alapján határoztuk meg.

A tényleges vizsgálatot megelőzően a tervezett populáció 2%-ánál (n=227 fő) „pilot study”-t végeztünk. A protokoll végleges kialakítására az itt szerzett tapasztalatok és eredmények birtokában került sor. A „pilot study” szűrővizsgálati adatlapján kérdés szerepelt a kábítószer fogyasztásról, illetve lányoknál a fogamzásgátló tabletta használatáról. Ezen kérdéseket, a megbízhatatlan válaszadás miatt (számtalan lehúzás, módosítás) a végső kérdőíven nem szerepeltettük. Néhány további kérdésnél apróbb módosításokat hajtottunk végre.

III.1.3. A vizsgálat 3. fázisa

A vizsgálatot valamennyi, az adott időpontban debreceni középiskolába járó fiatalnál elvégeztük, akik együttműködési szándékukról biztosítottak. A város mind a 26 középiskolájában, az adott időpontban hiányzókon kívül, összesen 10.359 fiatal vett részt a vizsgálatban, míg 22 fő utasította el a részvételt. Az adatlap kitöltést és vérnyomásmérést 10.213 főnél (98,6%) sikerült teljes mértékben elvégeznünk. A felmérés idején 19 fő (0,002%) részesült korábban diagnosztizált hypertonia miatt kezelésben, akik adatait a további értékelésnél (a prevalencia kérdését leszámítva) nem vettük figyelembe. A későbbiekben a további 10.194 fő adatait dolgoztuk fel.

A vizsgálatokat Debrecen középiskoláinak osztálytermeiben végeztük. A vérnyomásméréseket illetve a testsúly- és testmagasságméréseket a vizsgálatra kiképzett szigorló orvosok végezték szakorvosi felügyelet mellett. A vizsgálók a személyi adatokat tartalmazó dokumentumot és a szűrővizsgálati adatlapot egymástól elkülönítetten, 24 órán belül a feldolgozás helyére juttatták.

III.1.4. A vizsgálat 4. fázisa

Az adatok rögzítését Access for Windows program segítségével, ún. „cross-check” technikával végeztük. Ez biztosította az adatbevitel hibáinak elkerülését. A statisztikai elemzések, a továbbvizsgálandók körének meghatározása az SPSS programcsalád Windows 8.0-ás verziójával készült.

III.1.5. A vizsgálat 5. fázisa

Azon fiataloknál, akiknek az egymást követően mért három vérnyomásérték systolés és/vagy diastolés értékének átlaga meghaladta az életkorra, a nemre és a testmagasságra bontott alcsoport 90 percentilis értékét - a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően - két további időpontban ismételt vérnyomásméréseket tartottunk szükségesnek, melyeket szintén a középiskolákban végeztük, a 3. fázisban alkalmazott technikával és személyzettel. A serdülőkori hypertonia diagnózisának felállításához a korra, nemre és testmagasságra bontott alcsoport 95 percentilis systolés és diastolés vérnyomásának ismerete szükséges. Azokat a fiatalokat tekintettük hypertóniásnak, akiknél, a kontroll vizsgálatokat is figyelembe véve, az összesen 3x3 vérnyomásmérés átlaga meghaladta az alcsoport 95 percentilis értékét.

III.1.6. A vizsgálat 6. fázisa

A hypertóniások átvizsgálására a Debreceni Egyetem Orvos és Egészségtudományi Centrum (DEOEC) Kutatásetikai Bizottságának ismételt engedélye, valamint a vizsgálatban résztvevők ismételt, írásos beleegyező nyilatkozata birtokában került sor. A 216 főből 131 fiatal jelent meg Klinikánkon, akik közül 128 fő egyezett bele írásban (a fiatal kiskorúsága esetén a szülő) a további vizsgálatok elvégzésébe.

A hypertóniások (és a normotóniás kontrollok) további vizsgálata a DEOEC I. sz. Belgyógyászati Klinika Regionális Hypertonia Centrum koordinálásával, a társklinikák segítségével történt. Az I. sz. Belklinikán anamnézis felvétel, fizikális vizsgálat, vérvétel (rutin laboratóriumi vizsgálat mellett nitrogén-monoxid, endothelin-1, homocystein szint meghatározás és ACE gén polimorfizmus vizsgálat), vizeletvizsgálat, EKG készítése valamint 24 órás vérnyomás-monitorozás történt. Az arteria carotis ultrahang vizsgálatát és a transcranialis Dopplert a Neurológia Klinikán, az echokardiográfiát a Kardiológia Klinikán, a szemfenék vizsgálatát a Szemészeti Klinikán, míg a hasi ultrahang vizsgálatot a Radiológiai Klinikán végezték. A vizsgálatokat intézetenként 1-2, az adott vizsgáló módszerben jártas

szakorvos végezte. Az eredmények értékelése és a további teendők meghatározása szintén az I. sz. Belklinika Hypertonia Centrumában történt.

A normotoniás kontrollcsoport kiválasztása azon - vizsgálatunkban részt vett - fiatalok közül történt, akik systolés és diastolés vérnyomása is kisebb volt, mint a nemre, életkorra és testmagasságra bontott alcsoport 90 percentilis értéke. Közülük random módon választottuk ki a nem és az életkor szerinti kontroll csoportokat írásos beleegyezést követően. A normális vérnyomású kontroll csoportnál – a 24 órás vérnyomás-monitorozást leszámítva – valamennyi fenti vizsgálatot elvégeztük.

III.2. SZŰRŐVIZSGÁLATI ADATLAP

A szűrővizsgálati adatlap két, egymástól perforációval elválasztható részből állt: a személyi adatokat tartalmazó rész és a beleegyező nyilatkozat (**1. ábra**), illetve a tényleges adatlap (**2. ábra**). A két dokumentumot a későbbiekben külön-külön rögzítettük és tároltuk. A személyiségi jogok és az adatvédelem tiszteletben tartását így tudtuk garantálni. Az adatlapok előzetes számozása tette lehetővé a problémás esetek egyértelmű visszakeresését. A szűrővizsgálati adatlapon egyszerű eldöntendő kérdések szerepeltek, alternatív válaszok felkínálásával: az életkor, a nem, a családi anamnézis (hypertonia, szívizom infarctus, cukorbetegség), a szociális körülmények, a táplálkozási szokások, a só-fogyasztás, a stresszhelyzetek, a szokások és szenvedélyek (dohányzás, alkoholfogyasztás), a korábban észlelt vérnyomásértékek, az előző betegségek és a jelen panaszok vonatkozásában. Egészségi állapotukat egy szubjektív becslőskálán (0-10 között) véleményezték, ahol a 0 jelentette a legrosszabb és a 10 a legkedvezőbb megítélést. Az adatlapok kitöltését a vizsgált személyek maguk végezték, a kiképzett vizsgálók szükség esetén ebben segédkeztek. Azokat a kérdéseket, melyek megválaszolásában a fiatalok szüleiktől segítséget kaphattak (családi anamnézis, korábbi vérnyomásérték, születési súly) a páciéntájékoztató hátoldalán is feltüntettük, így az ezekre adott válasz pontossága a szülői segítség igénybevételével növelhető volt.

1.ábra: Az adatlap személyi adatokat és beleegyező nyilatkozatot tartalmazó része.

SZEMÉLYI ADATOK		Kód
1. Név		
2. Lakcím _ _ _ _ 		
3. Iskola	4. Osztály	
5. Születési idő		

Alulírott hozzájárulok a vizsgálatok (adatlap kitöltés, vérnyomásmérés) elvégzéséhez és személyiségi jogaim figyelembevétele mellett (név nélkül) az adatok statisztikai feldolgozásához.

Debrecen,

Aláírás:

2. ábra: A szűrővizsgálati adatlap

Kód

SZŰRŐVIZSGÁLATI ADATLAP

6. Életkor év	7. Nem <input type="checkbox"/> fiú <input type="checkbox"/> lány	8. Testmagasság cm	9. Testsúly kg
10-15. Kinek van a családjában magasvérnyomás-betegsége? (több válasz is lehetséges)	<input type="checkbox"/> senkinek <input type="checkbox"/> testvér	<input type="checkbox"/> anya <input type="checkbox"/> nagyszülő	<input type="checkbox"/> apa <input type="checkbox"/> nem tudom
16-21. Kinek volt a családjában szívinfarktusa? (több válasz is lehetséges)	<input type="checkbox"/> senkinek <input type="checkbox"/> testvér	<input type="checkbox"/> anya <input type="checkbox"/> nagyszülő	<input type="checkbox"/> apa <input type="checkbox"/> nem tudom
22-27. Kinek van a családjában cukor-betegsége? (több válasz is lehetséges)	<input type="checkbox"/> senkinek <input type="checkbox"/> testvér	<input type="checkbox"/> anya <input type="checkbox"/> nagyszülő	<input type="checkbox"/> apa <input type="checkbox"/> nem tudom
28-33. Kinél fordul elő családjában elhízás? (több válasz is lehetséges)	<input type="checkbox"/> senkinek <input type="checkbox"/> testvér	<input type="checkbox"/> anya <input type="checkbox"/> nagyszülő	<input type="checkbox"/> apa <input type="checkbox"/> nem tudom
34. Hány lakószobás lakásban éltek? (karikázd be)	1 2 3 4 5 6 >6 szoba	<input type="checkbox"/> nem tudom	
35. Hányan éltek együtt a lakásban? (karikázd be)	1 2 3 4 5 6 7 8 >8 fő	<input type="checkbox"/> nem tudom	
36. Édesanyád legmagasabb iskolai végzettsége?	<input type="checkbox"/> <8 általános <input type="checkbox"/> főiskola	<input type="checkbox"/> 8 általános <input type="checkbox"/> egyetem	<input type="checkbox"/> középiskola <input type="checkbox"/> nem tudom
37. Édesapád legmagasabb iskolai végzettsége?	<input type="checkbox"/> <8 általános <input type="checkbox"/> főiskola	<input type="checkbox"/> 8 általános <input type="checkbox"/> egyetem	<input type="checkbox"/> középiskola <input type="checkbox"/> nem tudom
38-43. Fogyasztasz-e rendszeresen ...? (amelyiket igen, jelöld meg)	<input type="checkbox"/> reggelit <input type="checkbox"/> uzsonnát	<input type="checkbox"/> tízórait <input type="checkbox"/> vacsorát	<input type="checkbox"/> ebédet
44. Az elmúlt héten fogyasztottál-e gyümölcsöt, zöldséget?	<input type="checkbox"/> egyszer sem <input type="checkbox"/> 2-3-szor	<input type="checkbox"/> csaknem minden nap <input type="checkbox"/> csaknem minden nap	<input type="checkbox"/> nem tudom
45. Az elmúlt héten fogyasztottál-e tejterméket, sajtokat?	<input type="checkbox"/> egyszer sem <input type="checkbox"/> 2-3-szor	<input type="checkbox"/> csaknem minden nap <input type="checkbox"/> csaknem minden nap	<input type="checkbox"/> nem tudom
46. Az elmúlt héten fogyasztottál-e szalonnát, tepertőt?	<input type="checkbox"/> egyszer sem <input type="checkbox"/> 2-3-szor	<input type="checkbox"/> csaknem minden nap <input type="checkbox"/> csaknem minden nap	<input type="checkbox"/> nem tudom
47. Az elmúlt héten fogyasztottál-e húst?	<input type="checkbox"/> egyszer sem <input type="checkbox"/> 2-3-szor	<input type="checkbox"/> csaknem minden nap <input type="checkbox"/> csaknem minden nap	<input type="checkbox"/> nem tudom
48. Elsősorban milyen húsféleséget fogyasztasz?	<input type="checkbox"/> semmilyen <input type="checkbox"/> marha	<input type="checkbox"/> baromfi <input type="checkbox"/> nem tudom	<input type="checkbox"/> sertés
49. A fent leírt elmúlt heti táplálkozásod átlagosnak tekinthető-e?	<input type="checkbox"/> igen <input type="checkbox"/> nem	<input type="checkbox"/> nem tudom	
50. Meg szoktad-e sózni az elkészített ételt?	<input type="checkbox"/> soha <input type="checkbox"/> ritkán	<input type="checkbox"/> rendszeresen <input type="checkbox"/> rendszeresen	<input type="checkbox"/> nem tudom
51. Hogyan ítéled meg só fogyasztásodat?	<input type="checkbox"/> átlagosnál kevesebb <input type="checkbox"/> átlagos	<input type="checkbox"/> átlagosnál több <input type="checkbox"/> átlagos	<input type="checkbox"/> nem tudom
52. Feszültnek érzed-e magad?	<input type="checkbox"/> soha <input type="checkbox"/> ritkán	<input type="checkbox"/> rendszeresen <input type="checkbox"/> rendszeresen	<input type="checkbox"/> nem tudom
53. Okoz-e nehézséget az elalvás?	<input type="checkbox"/> soha <input type="checkbox"/> ritkán	<input type="checkbox"/> rendszeresen <input type="checkbox"/> rendszeresen	<input type="checkbox"/> nem tudom
54. Felébredsz-e éjszakánként?	<input type="checkbox"/> soha <input type="checkbox"/> ritkán	<input type="checkbox"/> rendszeresen <input type="checkbox"/> rendszeresen	<input type="checkbox"/> nem tudom
55. Szabadidődben sportolsz-e?	<input type="checkbox"/> nem <input type="checkbox"/> nem nézek TV-t	<input type="checkbox"/> alkalmanként <input type="checkbox"/> < 1 óra	<input type="checkbox"/> rendszeresen <input type="checkbox"/> 1-3 óra
56. Mennyi időt töltesz naponta átlagosan TV nézéssel és videózással?	<input type="checkbox"/> > 3 óra <input type="checkbox"/> nem	<input type="checkbox"/> nem tudom <input type="checkbox"/> csak alkalmanként	<input type="checkbox"/> 1-10 szál/nap <input type="checkbox"/> nem tudom
57. Dohányzol-e?	<input type="checkbox"/> nem <input type="checkbox"/> 11-20 szál/nap	<input type="checkbox"/> >20 szál/nap	<input type="checkbox"/> nem tudom

58. Alkoholt fogyasztasz-e?	<input type="checkbox"/> egyáltalán nem	<input type="checkbox"/> alkalmanként ritkán (ünnepeken)	<input type="checkbox"/> alkalmanként gyakran (hétvégeken)
	<input type="checkbox"/> rendszeresen	<input type="checkbox"/> nem tudom	

59. Szokott-e a fejed fájni?	<input type="checkbox"/> soha	<input type="checkbox"/> havonta maximum egyszer	<input type="checkbox"/> havonta többször
	<input type="checkbox"/> hetente többször	<input type="checkbox"/> szinte állandóan	<input type="checkbox"/> nem tudom
60. Hol szokott fájni a fejed?	<input type="checkbox"/> nem szokott fájni	<input type="checkbox"/> tarkótájékon	<input type="checkbox"/> homloktájékon
	<input type="checkbox"/> halántéktájékon	<input type="checkbox"/> féloldali jellegű	<input type="checkbox"/> nem tudom

61. Mérték-e korábban nálad magas vérnyomást?	<input type="checkbox"/> nem	<input type="checkbox"/> igen	<input type="checkbox"/> nem tudom
62. Ha igen, részesültél-e kivizsgálásban?	<input type="checkbox"/> nem	<input type="checkbox"/> igen	<input type="checkbox"/> nem tudom
63. Ha igen, részesültél-e gyógyszeres kezelésben?	<input type="checkbox"/> nem	<input type="checkbox"/> igen	<input type="checkbox"/> nem tudom
64. Ha igen, milyen gyógyszert szedtél ill. szedsz és mikor?		
65-66. Mennyi volt a valaha mért legmagasabb vérnyomásod? Hgmm		<input type="checkbox"/> nem tudom
67-68. Mennyi volt az utoljára mért vérnyomásod? Hgmm		<input type="checkbox"/> nem tudom
69. Gyógyszert szedsz-e jelenleg rendszeresen?	<input type="checkbox"/> nem	<input type="checkbox"/> igen	<input type="checkbox"/> nem tudom
70. Ha igen, akkor milyen gyógyszert szedsz?	<input type="checkbox"/> vérnyomás csökkentő	<input type="checkbox"/> egyéb.....	<input type="checkbox"/> nem tudom

71. Koraszülött voltál?	<input type="checkbox"/> nem	<input type="checkbox"/> igen	<input type="checkbox"/> nem tudom
72. Milyen súllyal születtél? gramm		<input type="checkbox"/> nem tudom

73. Hogyan ítéled meg az egészségi állapotodat?	---- ---- ---- ---- ---- ---- ---- ----
(Jelöld meg az egyenesen azt az értéket, amelyik a legjobban jellemzi az egészségi állapotodat!)	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
	NAGYON ROSSZ NAGYON JÓ

(a satírozott részt nem kell kitölteni)



(a satírozott részt nem kell kitölteni)

74. Csípőméret cm	75. Derékméret cm
----------------	----------	----------------	----------

Vérnyomásértékek	76. RR _{s1} Hgmm	77. RR _{d1} Hgmm	78. P ₁ /min
	79. RR _{s2} Hgmm	80. RR _{d2} Hgmm	81. P ₂ /min
	82. RR _{s3} Hgmm	83. RR _{d3} Hgmm	84. P ₃ /min

85. A vérnyomásmérő kódja	86. A vizsgáló kódja
87-89. A vizsgálat időpontja hó nap óra

III.3. A VÉRNYOMÁSMÉRÉS TECHNIKÁJA, A MÉRT ÉRTÉKEK INTERPRETÁLÁSA

A vérnyomásméréseket a középiskolások osztálytermeiben, 8-13 óra között, azonos körülmények között végeztük. A nemzetközileg elfogadott irányelvek (12, 14, 24) szerint a fiatalok a vizsgálatot megelőzően egy órával nem dohányozhattak, illetve nem fogyaszthattak koffein tartalmú italt. Tíz perc nyugalmat követően, ülő testhelyzetben, a jobb felkaron 5-5 perc különbséggel, 3 alkalommal történt vérnyomásmérés, melyek számtani átlagát tekintettük az aktuális vérnyomásnak.

A méréseket validált (71, 72, 73), a British Society of Hypertension (BHS) és az American Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI) által is alkalmazhatónak nyilvánított (28, 29), oszcillometriás elven működő OMRON M4 (OMRON Healthcare GmbH, Hamburg, Germany) automata, digitális vérnyomásmérővel végeztük. A gördülékeny lebonyolítás érdekében összesen 12 vérnyomásmérőt használtunk. A tényleges mérések előtt minden egyes alkalommal összehasonlító méréseket végeztünk higanyos manométerrel. A vérnyomásmérőket időszakosan újralibráltattuk. A vérnyomásmérés során a vizsgált személy karkörfogatának megfelelően gyerek, normál vagy obes mandzsettát alkalmaztunk. Az aktuálisan használt vérnyomásmérő mandzsetta szélességének meg kellett haladnia a fiatal felkarjának közepén mért kerület 40%-át (34, 74). Határesetben a nagyobb mandzsettát alkalmaztuk. A vérnyomásértékeket és a pulzusszámot, illetve a vizsgáló személyét, a vérnyomásmérő kódját és a vizsgálati időpontot a szűrővizsgálati adatlapon rögzítettük.

Az életkor, a nem és a testmagasság alapján az általunk vizsgált populációt 32 alcsoportra bontottuk az alább leírt szempontok szerint. Az életkor szerinti kategóriák felállításához a vizsgálat ideje és a születési idő különbségéből képezve 4 csoportot hoztunk létre: 15 évesek (14,5 év – 15,49 év között), 16 évesek (15,5 év – 16,49 év között), 17 évesek (16,5 év – 17,49 év között) és 18 évesek (>17,5 év). A két nemet (fiú, lány) is figyelembe véve 8 csoportot alakítottunk ki. Minden egyes alcsoportnál vizsgáltuk a testmagasság megoszlását, és megállapítottuk a testmagasság 25, 50 és 75 percentilis értékeit. Így a nem és az életkor szerint bontott, összesen 8 csoport mindegyikében - az érvényben levő nemzetközi ajánlásnak (12, 14, 24) megfelelően - négy alcsoportot hoztunk létre a testmagasság kvartilisei alapján (<25 percentilis, 25-49 percentilis, 50-74 percentilis és nagyobb vagy egyenlő, mint 75 percentilis).

Ezt követően az egyes alcsoportok nomogramjait készítettük el, különös tekintettel a 90 és a 95 percentilis értékre. A nemzetközi ajánlás alapján ismételt vérnyomásmérés azoknál a fiataloknál szükséges, akiknek systolés és/vagy diastolés vérnyomás értéke meghaladja a korra, nemre és testmagasságra bontott alcsoport 90 percentilis értékét (12, 14, 24).

III.4. LABORATÓRIUMI VIZSGÁLATOK

A vérvételeket a reggeli órákban, éhgyomorra végeztük vacutainer vételi technikával (Beckton & Dickinson).

a. A rutin laboratóriumi paraméterek meghatározása (nátrium, kálium, vércukor, urea, kreatinin, húgysav, koleszterin, triglicerid, HDL- és LDL-koleszterin) a klinikai kémiai gyakorlatban alkalmazott, validált automatákkal történt. Minden serdülőnél vizeletvizsgálat is történt. A vizsgálatok a DEOEC Klinikai Biokémiai és Molekuláris Pathológiai Intézetében történtek, hitelesített, standardizált módszerekkel.

b. A hatástanilag aktív nitrogén monoxid (NO) mérése az általunk rendelkezésre álló módszerekkel nem volt lehetséges. Munkánk során az irodalomban széles körben elfogadott **plazmanitrogén-monoxid** ($\text{NO}_x = \text{NO}_2 + \text{NO}_3$) szintet mértük, melyet közvetlenül a vérvételt követően határoztunk meg a Green és munkatársai által javasolt módszerrel (75), a munkacsoportunk laboratóriuma által végzett és korábban már ismertetett módosításokkal (76). Ennek során a fehérjét a plazmában előzetesen 100 μl 35 %-os szulfoszalicilsavval precipitálva, majd Eppendorf centrifugával centrifugálva (10 min, 10000 g), 0,4 ml fehérjementes plazmát helyeztünk egy kadmium granulumokat tartalmazó kémcsőbe. Ebben a közegben az $\text{NO}_3 - \text{NO}_2$ redukció megtörtént, majd ebből az oldatból 0,3 ml-t kevertünk össze 0,3 ml Griess reagenssel (1 rész 0,1 %-os naftil-etilén-diamid és 1 rész 1 %-os szulfanilamid) és 20 percen át 60 °C-os vízfürdőben inkubáltuk. A minták abszorpcióját spektrofotométerrel (Hewlett Packard 8453, USA), 546 nm-en határoztuk meg. A plazma NO_x értékeket $\mu\text{mol/l}$ -ben fejeztük ki. Megemlítendő, hogy az így mért NO_x -ben a táplálékkal bevitt nitrát (pld. nagy mennyiségű pácolt hús fogyasztása) kismértékben megjelenhet. Az NO_x meghatározását az eseti mérések alapján hypertóniás és a normotóniás kontroll személyeknél végeztük el.

c. A plazma **endothelin-1** (ET-1) koncentrációjának mérésére szolgáló mintákat a vérévételt követően -70°C-on tároltuk a feldolgozásig. Az ET-1 koncentráció meghatározására a Biomedica (Biomedica Group, Vienna, Austria) által előállított és kereskedelmi forgalomban kapható kit-et alkalmaztuk. Az értékeket fmol/ml-ben fejeztük ki. Az ET-1 meghatározásra az ABPM-mel igazolt hypertóniások és a normotóniás csoport esetén volt lehetőségünk.

d. A **homocystein** szint meghatározása enzim-kolorimetriás assay-vel történt, ami az enzimatis reakció során felszabaduló hidrogénszulfid kromogén szubsztátjának mérésén alapul.

e. Az **ACE gén polimorfizmus** meghatározása: A Huang és munkatársai által korábban részletesen leírt módszert alkalmaztuk (77). E módszer lényege a DNS rapid extractiója a PCR vizsgálat előtt, melyet nátrium-dodecil-szulfát poliakrilamid gél elektroforézis követ.

III.5. ULTRAHANGOS DIAGNOSZTIKAI MÓDSZEREK

Az arteria carotis communis intima-media meghatározását és a transcranialis Doppler vizsgálatokat minden esetben ugyanaz a tapasztalt neuroszonológus végezte, aki nem volt tudatában annak, hogy az általa vizsgált fiatal hypertóniás vagy normotóniás. A transthoracalis echokardiográfiát 3 kolléga végezte; ők sem ismerték az adott fiatal vérnyomásértékeit.

a. **Transthoracalis echokardiográfia:** A szívultrahang vizsgálatot mind a hypertóniás, mind a normotóniás fiatalok esetén az Acuson Sequoia (USA) készülék 3,5 MHz-es transducerével végeztük. Transthoracalis M-mód és bidimensionális echokardiográfia történt. Megmértük a bal pitvar átmérőjét, a bal kamra vég-systolés és vég-diastolés átmérőjét, a septum és a hátsó fal átmérőit, és az értékeket milliméterben fejeztük ki. A bal kamra tömegét a Devereux által javasolt módon (58) az alábbi képlet alapján számítottuk, és grammal fejeztük ki: $0,8 \times [1,04 \times (\text{intraventricularis septum} + \text{bal kamrai vég-diastolés átmérő} + \text{bal kamrai vég-diastolés hátsó fali átmérő})^3 - (\text{bal kamrai vég-diastolés átmérő})^3] + 0,6$. A bal kamrai izomtömeg indexet (LVMI) kezdetben – a felnőttkorban jelenleg is standard módszerként alkalmazott úton – a bal kamra izomtömeg testfelszínre történt korrekciójával számoltuk (g/m²). A későbbiekben napvilágot látott közlemény értelmében, serdülőkorban a LVMI jobb közelítéssel határozható meg, ha a bal kamrai izomtömeget a

méterben kifejezett testmagasság 2,7-ik hatványával elosztjuk (78, 79). A fehérvérsejt hipertóniás fiatalok elemzésénél már ezt a módszert alkalmaztuk.

b. Az intima-media vastagság mérése: Az intima-media vastagság (IMT) mérését az arteria carotis communisban, 7 MHz-es lineáris ultrahangszondával végeztük (Hewlett-Packard Sonos 2000, USA). A vizsgált személy a fejét a szondapozícióval ellentétes irányba fordította, így az ultrahang szondát a m. sternocleidomastoideus mögé helyezve felkerestük a carotisok bifurcatióját. A méréseket az arteria carotis communisban, a bifurcatiótól 2 cm-re proximalisan végeztük. Az intima-media vastagság meghatározásához a képet rögzítettük. A nemzetközi irodalomban javasoltaknak megfelelően az IMT-t úgy definiáltuk, mint a lumen-intima határvonal és a media-adventitia határvonal közötti távolságot. A készülék e határvonalak kijelölését követően század milliméter pontossággal határozta meg az IMT értékét. A méréseket minden érben háromszor, a szondától távolabb eső érfalon, végdiastolében végeztük. A mért értékeket átlagoltuk és a statisztikai feldolgozás során az átlagértékeket vettük figyelembe.

c. Transcranialis Doppler vizsgálatok: A mérésekhez DWL- Multidop T (Überlingen, Németország) készüléket használtunk. A 2 MHz-es ultrahangos transducert a temporalis csontra helyeztük, és azon a ponton fixáltuk, ahol a legmegfelelőbb akusztikus ablak állt rendelkezésre. Az arteria cerebri media áramlási sebesség értékeit 50 mm-es mélységben regisztráltuk. A készülék a mérés során a sebesség systolés, diastolés és átlag értékének követésére alkalmas. E paramétereket rögzíti és lehetőséget biztosít az off-line analízisre.

d. A cerebrovascularis reaktivitás vizsgálata: Két reaktivitási ingert alkalmaztunk: a hyperventillatort és a légzésvisszatartást. Transcranialis Doppler vizsgálatot végeztünk akaratlagos hyperventillatio (HV) alatt. Ennek során a vizsgált személyt megkértük, hogy 25-28/perc közötti frekvenciával végezzen szapora, mély belégzéseket egy percen keresztül. Öt perc nyugalmi periódust követően (melynek célja a légzés stabilizálódása volt) a légzésvisszatartás (BH = breath holding) megkezdése előtt részletesen elmagyaráztuk a betegnek a vizsgálat menetét: "Kérem, vegyen normálisan levegőt, majd „most” felszólításra tartsa vissza 30 másodpercig, addig az időpontig, míg azt mondom: jó, ezt követően újra lélegezhet." Azokban az esetekben, ahol a kooperáció nem volt tökéletes és a beteg hamarabb elkezdett újra lélegezni, mint 30 másodperc, a vizsgálatot úgy ismételtük meg, hogy a légzésvisszatartás során 5 másodpercenként informáltuk a beteget a még hátralévő

időről. Ily módon az ismételt vizsgálattal valamennyi esetben értékelhető transcranialis Doppler regisztrátumokhoz jutottunk.

A provokációs teszt, a légzés-visszatartás / hyperventillatio során megváltozik az arteria cerebri media vérátáramlásának a sebessége. A változás mértékének a kifejezésére a cerebrovascularis reaktivitás (CVR) fogalmát alkalmaztuk.

$$CVR = (ACMV_{\text{teszt}} - ACMV_{\text{nyugalmi}}) / ACMV_{\text{nyugalmi}} \times 100$$

Az $ACMV_{\text{nyugalmi}}$: az arteria cerebri mediában nyugalomban észlelt átlagos vérátáramlási sebesség. Az $ACMV_{\text{teszt}}$: az arteria cerebri mediában légzés-visszatartást / hyperventillatiót követően észlelt átlagos vérátáramlási sebesség. A CVR-t a nyugalmi értékhez viszonyított %-os változás formájában dolgoztuk fel.

III.6. 24 ÓRÁS AMBULÁNS VÉRYOMÁS-MONITOROZÁS

Az ambuláns vérnyomás-monitorozásokat ABPM-04 (Meditech Ltd. Budapest, Hungary) oszcillometriás elven működő készülékekkel végeztük, mely rendelkezett a British Hypertension Society (80) és az amerikai Association for the Advancement Medical Instrumentation (81) validálásával is. A készülékeket reggel 8-9 óra között helyeztük fel, majd 24 óra múlva távolítottuk el. A monitorozás megkezdése előtt az ABPM eredményeit higanyos vérnyomásmérővel hasonlítottuk össze. Nappal (6-22 óra között) 15 percenkénti, (22-6 óra között) 30 perces mérési gyakoriságot választottunk. A nappali átlag kiszámításánál a 10 és 20 óra közötti, az éjszakainál az éjfél és 5 óra közötti méréseket vettük figyelembe.

A serdülők ambuláns vérnyomás-monitorozása során észlelt normális és kóros vérnyomás nemzetközi referenciaértékeit (82) az **1.a.** illetve az **1.b. táblázat** tartalmazza, mely értékek a Magyar Hypertonia Társaság ajánlásában is megtalálhatók (34).

1.a. táblázat: A serdülő fiúk ABPM nemzetközi referenciaértékei (Hgmm).

FIÚK	24 órás BP		Nappali BP (8-20 óra)		Éjszakai BP (0-6 óra)	
Magasság (cm)	50 pc	95 pc	50 pc	95 pc	50 pc	95 pc
150	109/66	124/78	115/73	129/85	99/66	113/67
160	112/66	126/78	118/73	132/85	102/56	116/67
170	115/67	128/77	121/73	135/85	104/56	119/67
180	120/67	130/77	124/73	137/85	107/56	122/67

BP: az ABPM-mel mért vérnyomásértékek átlaga

1.b. táblázat: A serdülő lányok ABPM nemzetközi referenciaértékei (Hgmm).

LÁNYOK	24 órás BP		Nappali BP (8-20 óra)		Éjszakai BP (0-6 óra)	
Magasság (cm)	50 pc	95 pc	50 pc	95 pc	50 pc	95 pc
150	110/66	115/73	122/76	129/84	99/55	112/66
160	111/66	116/73	124/76	131/84	100/55	113/66
170	112/66	118/74	124/76	131/83	101/55	113/66
180	113/66	120/74	124/76	131/84	103/55	114/66

BP: az ABPM-mel mért vérnyomásértékek átlaga

Vizsgálatunkban meghatároztuk a 24 órás, a nappali és az éjszakai systolés és diastolés vérnyomásátlagokat, melyet a nemzetközi referenciaértékekhez viszonyítottunk (82). Annak érdekében, hogy elkerüljük azt, hogy igen kis, klinikailag elhanyagolható vérnyomáskülönbség alapján hypertóniát vélelmezzünk vagy vessünk el, 3 csoportot állítottunk fel.

1. Igazolt hypertonia: legalább egy vérnyomás paraméter átlaga (nappali systolés, nappali diastolés, éjszakai systolés, éjszakai diastolés) több mint 2 Hgmm-rel meghaladta az ajánlás adott személyre vonatkoztatott 95 percentilis értékét.
2. Határérték-hypertonia: az 1. pont nem teljesült, de legalább egy vérnyomás paraméter átlaga az ajánlás 95 percentiliséhez képest ± 2 Hgmm volt.
3. Valódi fehérköpeny-hypertonia (emelkedett eseti vérnyomásérték mellett normális ABPM eredmény): valamennyi vizsgált paraméter átlaga az ajánlás 95 percentilis értékénél legalább 2 Hgmm-rel alacsonyabb volt.

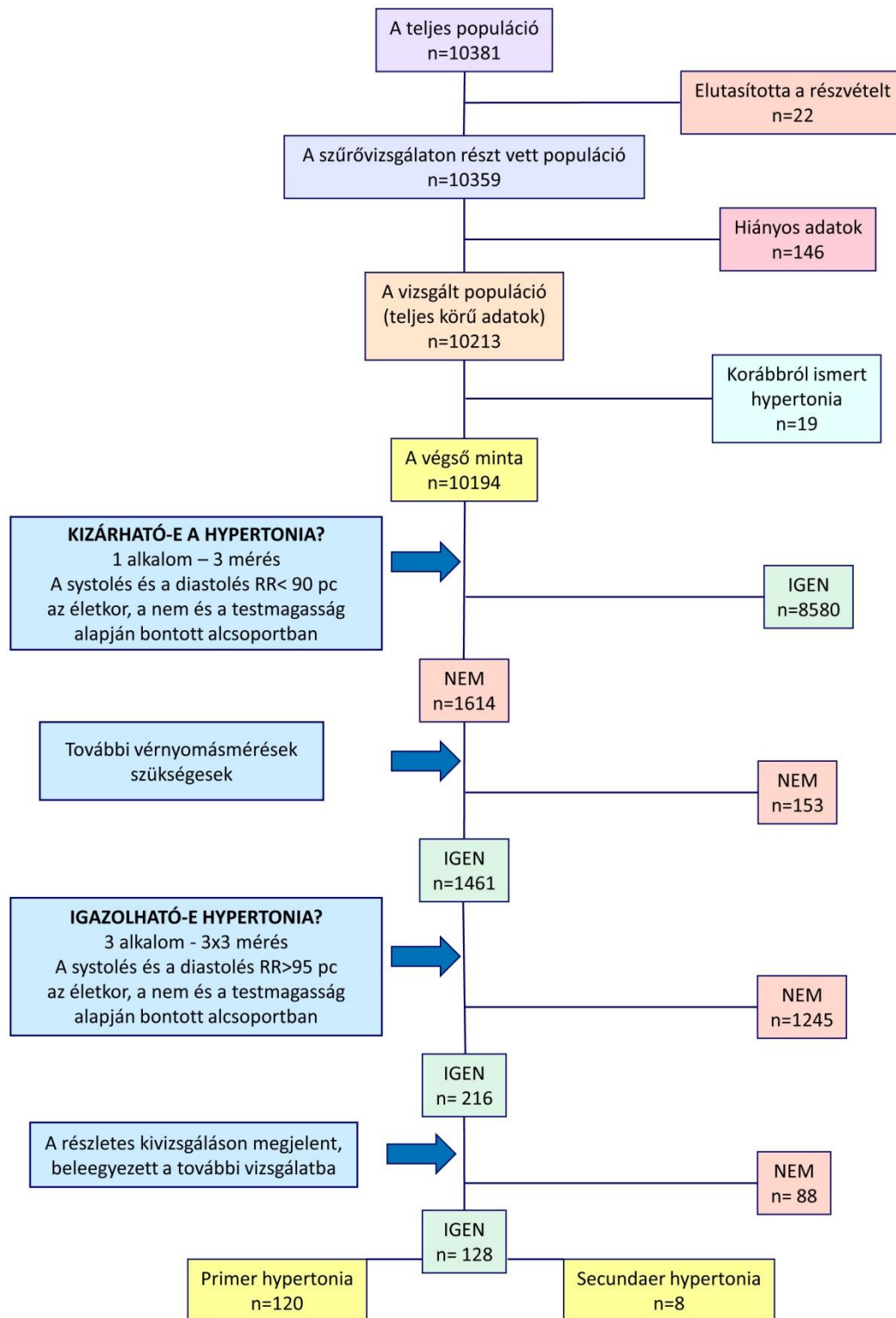
A 2. és a 3. csoport fiataljai nem igazolták egyértelműen az eseti mérések által vélelmezett hypertóniát. A két csoport (határérték-hypertonia és valódi fehérköpeny-hypertonia) egyéneit összevontuk és a későbbiekben adataikat közösen dolgoztuk fel, fehérköpeny hypertonia (WCH = white coat hypertension) megnevezés alatt.

Munkánk során az ABPM alábbi származtatott paramétereit használtuk fel:

- Diurnális index (%): az éjszakai vérnyomáscsökkenés mértéke
- Hypertóniás időindex (%): az emelkedett vérnyomású periódus mértéke
- Hyperbariás impact (Hgmm x h): a nyomásterhelés mértéke

III.7. A VIZSGÁLAT FOLYAMATÁBRÁJA

3. ábra: A Debrecen Hypertension Study folyamatábrája



A végső minta 10.194 páciense közül az egy alkalommal elvégzett 3 vérnyomásmérés alapján 8.580 esetben sem a systolés, sem a diastolés vérnyomás nem haladta meg az életkorra, a nemre és a testmagasságra bontott alcsoport 90 percentilis értékét, így náluk - az aktuális ajánlás figyelembevételével (12, 14, 24) - biztos normotoniát véleményeztünk. A további 1.614 fiatal systolés és/vagy diastolés vérnyomása meghaladta azt. Közülük 1.461 fő jelent meg az ismételt vérnyomás ellenőrzésen, 153 fiatal - ismételt megkeresésünk ellenére - távol maradt. Az összesen 3 alkalommal elvégzett 3x3 vérnyomásmérés alapján 216 fiatal vérnyomása haladta meg a korra, a nemre és a testmagasságra bontott alcsoport 95 percentilis értékét, vagyis náluk volt felállítható a magasvérnyomás-betegség diagnózisa.

A nemzetközi ajánlás figyelembevételével (12, 14, 24) az ismételt eseti vérnyomásmérések alapján hypertóniásnak minősített 216 fiatal közül 131 fő jelent meg a további vizsgálaton, akik közül azokba 128 fő egyezett bele. A hypertonia aethiopathogenesisét vizsgálva 120 esetben primer, 8 alkalommal szekunder formát véleményeztünk.

III.8. A HYPERTONIÁS ÉS A KONTROLLCSOPORT TOVÁBBI VIZSGÁLATAINAK ELEMSZÁMAI

A 120 primer hypertóniás fiatal kivizsgálása során eredményeiket 60 fős, random módon kiválasztott normotóniás csoporttal hasonlítottuk össze. Az egyes alvizsgálatokban nyert esetszámot az **3. táblázat** részletezi.

2. táblázat: Az egyes vizsgálatokban részt vett fiatalok száma.

	Hypertóniás		Normotóniás	
Hypertóniások kivizsgálása	120		60	
Antropometria, laborvizsgálat, LVMI, IMT, szemészet	120		59	
ACE gén polimorfizmus	120		58	
Cerebrovascularis reaktivitás	113		58	
Nemek szerinti megoszlás (fiú / lány)	64	56	30	30
Nemek szerinti megoszlás (fiú / lány) feldolgozása	58	56	30	30

A későbbiekben az eseti mérésekkel magasvérnyomás-betegnek minősített 120 fiatalnál 24-órás vérnyomás-monitorozást végeztünk a hypertonia diagnózisának megerősítése vagy a fehérköpeny hypertonia diagnosztizálása céljából (**4. táblázat**).

3. táblázat: Az egyes vizsgálatokban részt vett - ABPM-mel is vizsgált - fiatalok száma.

	Normotonia	Fehérköpeny hypertonia	Igazolt hypertonia
ABPM-mel továbbvizsgáltak		47	73
Kontrollcsoport	60		
Hypertoniás és kontroll vizsgálata			
Labor, LVMI, IMT, NO _x , ET-1	58		67
TCD, CVR	45		61
Fehérköpeny hypertonia vizsgálata	59	47	73

III.9. STATISZTIKAI MÓDSZEREK

A 10.194 fiatal statisztikai elemzése az SPSS programcsalád Windows 8.0-ás verziójával készült. A leíró statisztikai módszerek közül a minta jellemzésére az átlag és a szórás értékeket használtuk, illetve a diszkrét változók esetén százalékos megoszlást adtunk meg. Az elemző eljárásokhoz szükséges normális eloszlás vizsgálatát vizuális megtekintéssel (hisztogram), illetve egymintás Kolgomorov-Smirnov próbával végeztük. Az összehasonlító elemzéseket normális eloszlású folytonos változók esetén t-próbával és ismételt mérések variancia-analízissel (ANOVA teszt), diszkrét változók esetén Chi² próbával végeztük. A folytonos változók összefüggését előzetes normalitás vizsgálat után Pearson korrelációs koefficiens meghatározásával, illetve lineáris regressziós modell segítségével állapítottuk meg. A vérnyomást befolyásoló tényezők meghatározása többszörös regressziós analízissel készült. Egyirányú hipotézisek esetében egyoldali, minden más esetben kétoldali szignifikancia próbát végeztünk. A kirívó esetek azonosításához standardizált reziduálisokat használtunk. Kirívónak tekintettünk egy esetet, ha annak standardizált reziduális meghaladta a $\pm 1,96$ értéket (95%-os konfidencia intervallum). Regressziós analízisek esetében a regressziós modellt a kirívó esetek eltávolításával is validáltuk. A normotoniás kontrollcsoport kiválasztása véletlenszerű mintavétellel történt. Az elemzésekhez előre megállapított szignifikancia szintet 5%-ban határoztuk meg.

A hypertoniás és a normotoniás kontrollcsoport célszerv-szövődeményeinek tanulmányozása során Statistica for Windows (Statsoft, Tulsa, USA) programot használtunk az adatelemzéshez. Minden paraméterre átlagértéket és standard deviatiót számoltunk, majd normalitásvizsgálattal (Shapiro-Wilk teszt vizuális megtekintéssel kiegészítve) megállapítottuk, hogy a vizsgált paraméter normális eloszlást követ, vagy nem normális eloszlásról van szó. A normál eloszlást mutató paraméterek esetében t-próbát, míg a nem normál eloszlású paraméterek esetén Kruskal-Wallis-próbát alkalmaztunk. A non-parametrikus adatok összehasonlítására χ^2 próbát alkalmaztunk. A carotis intima-media vastagság illetve bal kamrai izomtömeg index és a további paraméterek közötti összefüggést lineáris regresszió segítségével vagy Spearman-korrelációval vizsgáltuk, ahogy az a megvalósulási próbák eredményéből adódott. A többszörös összehasonlítások esetében egytényezős ANOVA tesztet használtunk, Bonferroni korrekció mellett. A szignifikancia szintet minden esetben 5%-ban határoztuk meg.

IV. EREDMÉNYEK

IV.1. A SERDÜLŐK VÉRNYOMÁSÁNAK EPIDEMIOLÓGIAI JELLEMZŐI

IV.1.1. A fiatalok epidemiológiai jellemzői

A debreceni középiskolások epidemiológiai jellemzőit az **4. táblázat** foglalja össze. A nemek megoszlása hasonló volt: 5.163 fiú (50,6%) és 5.031 lány (49,4%) adatait dolgoztuk fel. Az átlagéletkor $16,6 \pm 1,0$ évnek adódott, a két nem életkora között nem volt különbség. A fiúk 10 cm-rel magasabbak és 10 kg-mal súlyosabbak voltak, testtömeg indexük 1 kg/m^2 -tel haladta meg a lányokét. Huszonöt kg/m^2 feletti BMI a fiatalok 7,7%-ában fordult elő, míg a teljes populáció 1,7%-ának testtömeg-indexe a 30 kg/m^2 -et is meghaladta. A családi anamnézisben anya esetén 10,8%-ban, míg az apánál 11,7%-ban volt ismert hypertonia.

4. táblázat: A Debrecen Hypertension Study-ban részt vett fiatalok epidemiológiai jellemzői.

A vizsgált változó	Összes	Fiú	Lány	p (fiú vs. lány)
Esetszám	10.194	5.163	5.031	-
Életkor (év)	$16,6 \pm 1,0$	$16,6 \pm 1,1$	$16,5 \pm 1,0$	0,345
Testmagasság (cm)	$171,7 \pm 8,8$	$176,9 \pm 7,8$	$166,3 \pm 6,1$	<0,001
Testtömeg (kg)	$61,6 \pm 11,7$	$66,9 \pm 11,9$	$56,2 \pm 8,6$	<0,001
BMI (kg/m^2)	$20,8 \pm 3,0$	$21,3 \pm 3,2$	$20,3 \pm 2,8$	<0,001
Anyai hypertonia (%)	10,8	9,0	12,6	<0,001
Apai hypertonia (%)	11,7	10,7	12,7	<0,001
Dohányzás (%)	19,7	21,7	17,6	<0,001
Alkoholfogyasztás (%)	12,2	15,6	8,7	<0,001
Rendszeres sport (%)	31,9	41,0	22,6	<0,001
Rendszeres feszültség (%)	11,2	7,4	15,2	<0,001
Sok só-fogyasztás (%)	15,1	16,3	14,0	0,001
Alacsony születési súly (%)	6,7	6,4	7,1	0,063
Egészségi állapot	$7,7 \pm 1,6$	$8,0 \pm 1,4$	$7,3 \pm 1,6$	<0,001

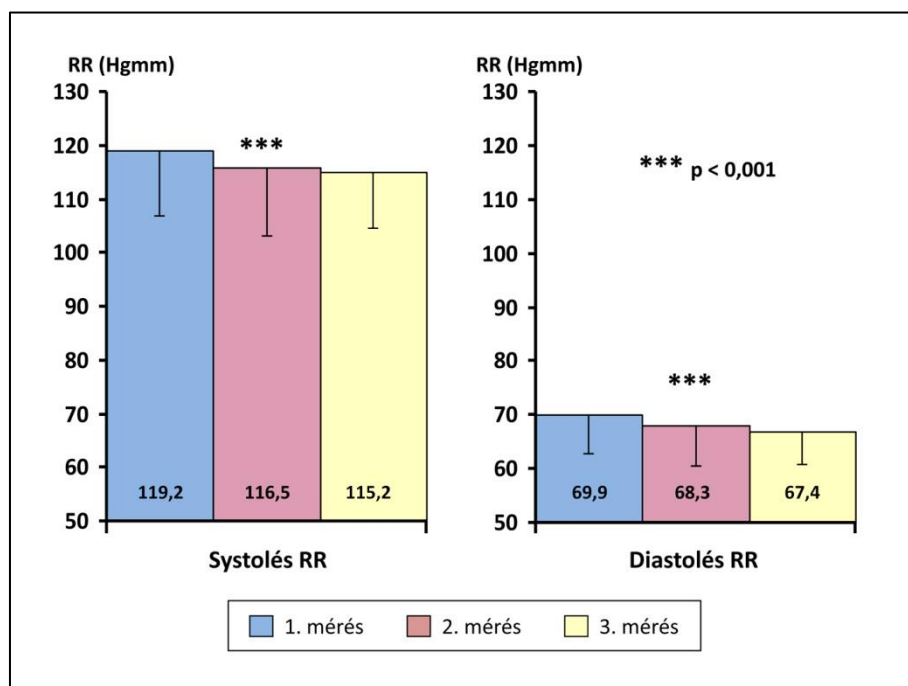
A vizsgálat időpontjában minden ötödik debreceni középiskolás rendszeresen dohányzott, a fiúk 21,7%-os arányával szemben ez lányoknál 17,6%. Négyezerötvenkét fő 11-20 szál, míg 74 fő több mint 20 szál cigarettát szívott naponta, a fiatalok további 17,3%-a alkalmoszerű dohányzásról számolt be. Heti rendszerességgel fogyasztott szeszes italt a debreceni serdülők 12,2%-a, akik közé közel kétszer annyi fiú (15,6%), mint lány (8,7%)

tartozott. Rendszeres szabadidős sportolás csak alig minden harmadik serdülőre volt jellemző, a fiúk sportolási szokásai kedvezőbbek voltak. A fiatalok 11,2%-a rendszeresen feszültnek érezte magát, mely több mint kétszer volt gyakoribb a lányok esetében. A debreceni középiskolások 15,1%-a rendszeresen megsózta az elkészített ételt; a fiúk esetében az asztali só használatának aránya még ennél is magasabb volt. Alacsony születési súly (<2500 gramm) a fiatalok 6,7%-ánál fordult elő. Az egészségi állapot 1-10-ig terjedő skálán való önértékelése során a fiúk jobb állapotot vélelmeztek, mint a lányok; a teljes populációra vonatkozó átlagos érték 7,65-nak adódott.

IV.1.2. A három egymást követő vérnyomásmérés eredménye

A 10 perc nyugalmat követően mért systolés és diastolés vérnyomás a teljes populációban a három (5 perc különbséggel elvégzett) mérés során csökkent (**4. ábra**). Az első és a harmadik vérnyomásérték közötti átlagos csökkenés: 4/2,5 Hgmm volt. A különbség ismételt mérések variancia-analízis alapján mind a systolés ($F=413,51$; $p<0,001$), mind a diastolés ($F=180,98$; $p<0,001$) értéknél magasan szignifikáns volt. Az egymást követő vérnyomás eredmények vonatkozásában statisztikai különbséget a fiúk és a lányok adatait külön elemezve is észleltünk. A pulzusszámok esetén klinikai jelentőséggel nem bíró statisztikai különbséget ($P_1=81,5\pm15,5/\text{min}$, $P_2=80,9\pm15/\text{min}$, $P_3=80,8\pm14,5/\text{min}$; $F=15,57$; $p<0,01$) találtunk.

4. ábra: A három egymást követő vérnyomásmérés eredménye.



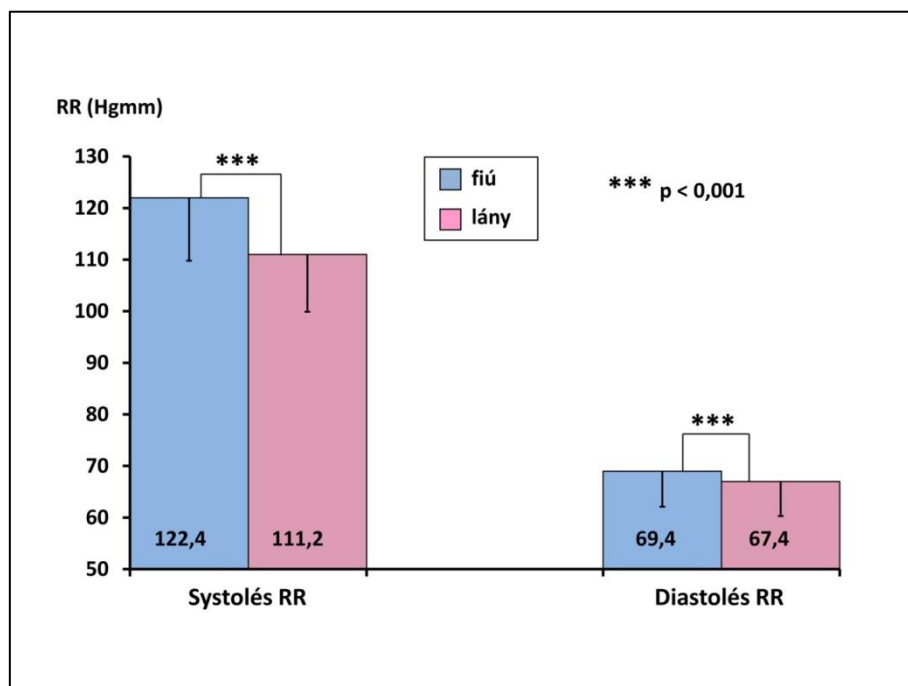
A továbbiakban az egymást követően elvégzett 3 vérnyomásmérés számtani átlagát tekintettük az aktuális vérnyomásnak, mely a teljes vizsgálati populáció esetén $116,9 \pm 14,2 / 68,5 \pm 8,9$ Hgmm volt.

IV.1.3. A vérnyomást befolyásoló tényezők

IV.1.3.a. Nem

A fiúk systolés vérnyomásátlaga jelentősen, 11 Hgmm-rel meghaladta a lányok tenzióját ($122,5 \pm 13,5$ Hgmm vs. $111,2 \pm 12,5$ Hgmm; $t=43,7$, $p<0,001$). A diastolés vérnyomás esetén a különbség 2 Hgmm volt ($69,6 \pm 8,9$ Hgmm vs. $67,4 \pm 8,9$ Hgmm; $t=12,3$, $p<0,001$). A lányok pulzusszáma átlagosan 1,5/min-mal volt magasabb ($81,8 \pm 12,3$ /min vs $80,4 \pm 12,8$ /min; $t=-5,8$, $p<0,001$) (5. ábra).

5. ábra: A fiúk és a lányok átlagos vérnyomásértékei.



IV.1.3.b. Életkor, testmagasság, testtömeg

A két nem közötti vérnyomáskülönbség ismeretében az életkor, a testmagasság, a testtömeg és a BMI, illetve a systolés és diastolés vérnyomás közötti összefüggést vizsgáltuk. Szignifikáns pozitív összefüggést észleltünk valamennyi vizsgált paraméter és a vérnyomás között. Mindegyik változó a systolés vérnyomással mutatott erősebb összefüggést. Nemek szerinti bontásban is elvégezve az összehasonlítást, az összes paraméternél a fiúk esetében

észleltünk szorosabb korrelációt. Az általunk vizsgált tényezők és a pulzusszám között nem volt összefüggés (**5. táblázat**).

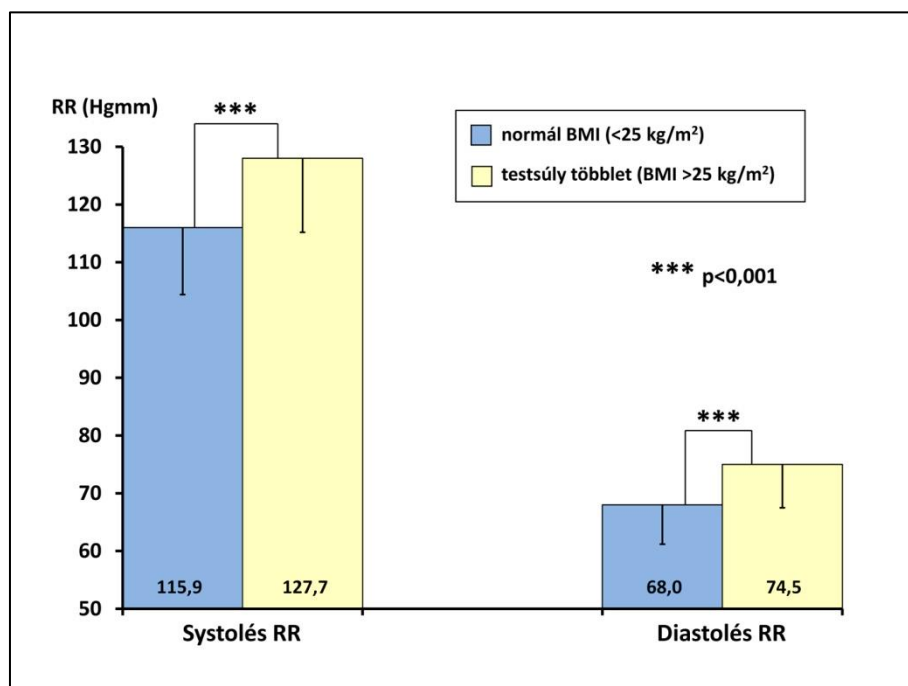
5. táblázat: A vérnyomás és a pulzus, illetve az életkor, a testmagasság, a testtömeg és a BMI közötti korreláció vizsgálata.

A vizsgált változó	Életkor	Testmagasság	Testtömeg	BMI
RR systolés	0,059	0,326	0,420	0,312
RR diastolés	0,056	0,145	0,286	0,269
Pulzusszám	-0,046	-0,056	-0,030	0,000

Az eredmények a Pearson féle koeficiens r értékét jelölik. Valamennyi korrelációvizsgálatnál a systolés és a diastolés vérnyomás esetén $p < 0,01$, míg a pulzus esetén $p > 0,05$.

A vérnyomás a legszorosabb összefüggést a testtömeggel mutatta. A testmagasság és a systolés vérnyomás között is egyértelmű pozitív korreláció állt fenn ($r = 0,326$), a diastolés vérnyomás esetén az összefüggés kevésbé volt szoros ($r = 0,145$). A BMI és a vérnyomás között is szignifikáns, pozitív korrelációt találtunk ($r = 0,312$). A teljes populációt elemezve, a 15-18 évesek között az életkor a vérnyomással gyengén korrelált. Nem szerinti bontásban megvizsgálva az életkor és a vérnyomás összefüggését, a fiúk esetén mérsékelt összefüggés igazolódott ($r = 0,104$), míg a lányoknál - ebben az életkori csoportban - az életkor növekedésével a vérnyomás nem változott ($r = -0,021$).

Összehasonlítottuk a normális testtömeg-indexű ($BMI < 25 \text{ kg/m}^2$) és az emelkedett BMI-jű ($> 25 \text{ kg/m}^2$) 786 fiatal vérnyomását. Az utóbbi csoport tenziója 11,8/6,6 Hgmm-rel haladta meg a kontroll csoportét (**6. ábra**).

6. ábra: A vérnyomás normális és emelkedett BMI esetén.**IV.1.3.c. Családi anamnézis**

Az egyik szülő hypertóniája esetén - a negatív családi anamnézisú fiatalok vérnyomásával összehasonlítva - klinikai jelentőséggel nem bíró statisztikai különbséget észleltünk, míg a pulzusszámban eltérés nem mutatkozott. Az anya magasvérnyomás-betegsége esetén a serdülő fiatal diastolés vérnyomása szignifikánsan magasabb volt. A systolés vérnyomás esetén is hasonló tendencia volt megfigyelhető, de a különbség nem érte el a szignifikancia határát (**6.A. táblázat**). A hypertóniás apák serdülő gyermekeinek mind a systolés, mind a diastolés vérnyomása szignifikánsan meghaladta a normotóniás apák leszármazottainak tenzióját (**6.B. táblázat**).

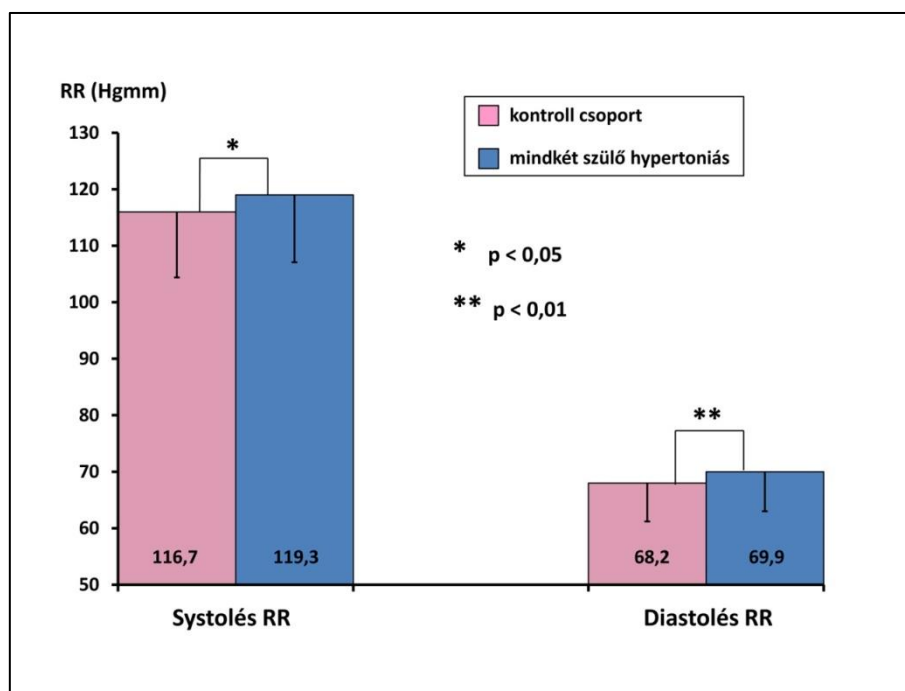
6.A. táblázat: Vérnyomásértékek anyai hypertonia esetén.

A vizsgált változó	Anyai hypertonia	Anyai hypertonia nincs	p
RR systolés (Hgmm)	117,7±14,8	116,9±14,1	0,063
RR diastolés (Hgmm)	69,4±9,1	68,4±8,9	0,001
Pulzus (1/min)	81,0±12,6	81,4±12,5	0,287

6.B. táblázat: Vérnyomásértékek apai hypertonia esetén.

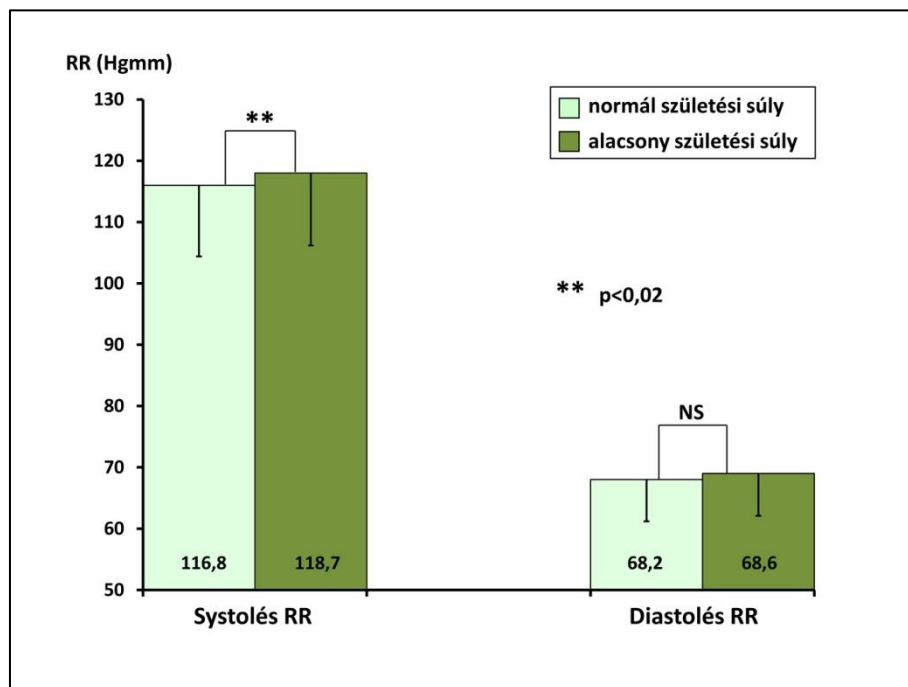
A vizsgált változó	Apai hypertonia	Apai hypertonia nincs	p
RR systolés (Hgmm)	118,1±14,1	116,8±14,1	0,002
RR diastolés (Hgmm)	69,4±9,2	68,4±8,9	<0,001
Pulzus (1/min)	81,0±12,6	81,6±12,9	0,147

Azon 137 fiatalnál, akiknél mindkét szülő magasvérnyomás-betegségben szenvedett, mind a systolés, mind a diastolés vérnyomás szignifikánsan meghaladta azon fiatalok vérnyomását, akik szüleinél nem fordult elő hypertonia (119,3±12,4/69,9±8,4 Hgmm vs. 116,7±12,8/68,2±7,9 Hgmm; $p_{\text{systole}} < 0,05$ illetve $p_{\text{diastole}} < 0,01$) **(7. ábra)**

7. ábra: Vérnyomásértékek mindkét szülő hypertóniája esetén.

IV.1.3.d. Születési súly

Az alacsony születési súlyú (<2500 gramm) fiatalok (n=674) vérnyomását összehasonlítottuk a normális testsúllyal születettek tenziójával. Az eredményeket a **8. ábrán** mutatjuk be.

8. ábra: Alacsony születési súlyú fiatalok vérnyomása.

Mindkét csoport vérnyomása normális tartományban volt, de a normális születési súlyúak vérnyomásához képest az alacsony születési súlyú fiatalok systolés vérnyomása szignifikánsan, 2 Hgmm-rel magasabb volt ($116,9 \pm 14,1$ Hgmm vs. $118,7 \pm 15,0$ Hgmm; $p=0,02$). A diastolés vérnyomás a két csoportban nem különbözött ($68,2 \pm 9,4$ Hgmm vs. $68,5 \pm 8,9$). A két csoport pulzusszáma is megegyezett ($80,5 \pm 12,8/\text{min}$ vs. $81,1 \pm 12,6/\text{min}$).

IV.1.3.e. Élvezeti szerek, életmód, táplálkozási szokások

A rendszeresen dohányzó és nem dohányzó, illetve alkoholt heti rendszerességgel fogyasztó és nem fogyasztó fiatalok vérnyomása között - sem a systolés, sem a diastolés érték vonatkozásában - nem észleltünk szignifikáns különbséget. A rendszeresen sportolók és nem sportolók nyugalmi vérnyomása is megegyezett. A só-fogyasztás mértéke és a rendszeres feszültségérzés alapján történt csoportbontás során sem észleltünk statisztikai különbséget a vérnyomásértékek között.

IV.1.3.f. A vérnyomást befolyásoló faktorok hatásának vizsgálata többszörös regressziós modell segítségével

Többszörös regressziós modell segítségével vizsgáltuk a különböző változók hatását a vérnyomásra. Különálló modellt készítettünk a systolés és a diastolés vérnyomásértékek megbecslésére. A béta-értéket (az adott faktor relatív súlya a függő változó befolyásolásában) vizsgálva látható, hogy a systolés vérnyomást illetően a nem és a BMI súlya kiemelkedik, a többi változó lényegesen kisebb szerepet tölt be. A B érték arról ad felvilágosítást, hogy a független változó egységnyi változása milyen hatással van a függő változó nagyságára. A fiúk és a lányok közötti különbség 10,4 Hgmm. A testtömeg-index 1 kg/m²-es növekedése 1,17 Hgmm-rel emeli a systolés vérnyomást, míg hypertóniás apa esetén 1,6 Hgmm-rel magasabb systolés érték észlelhető. A diastolés vérnyomás esetén a BMI a legnagyobb befolyással bíró faktor (béta = 0,25). A nem, bár szignifikáns módon befolyásolta a diastolés vérnyomást, relatív súlya lényegesen kisebb volt, mint a systolés érték esetén (béta = -0,09). A fizikai aktivitás, a só-fogyasztás, az alacsony születési súly és a gyakori stresszhelyzet sem a systolés, sem a diastolés vérnyomásértéket nem befolyásolta számottevően (**7. táblázat**).

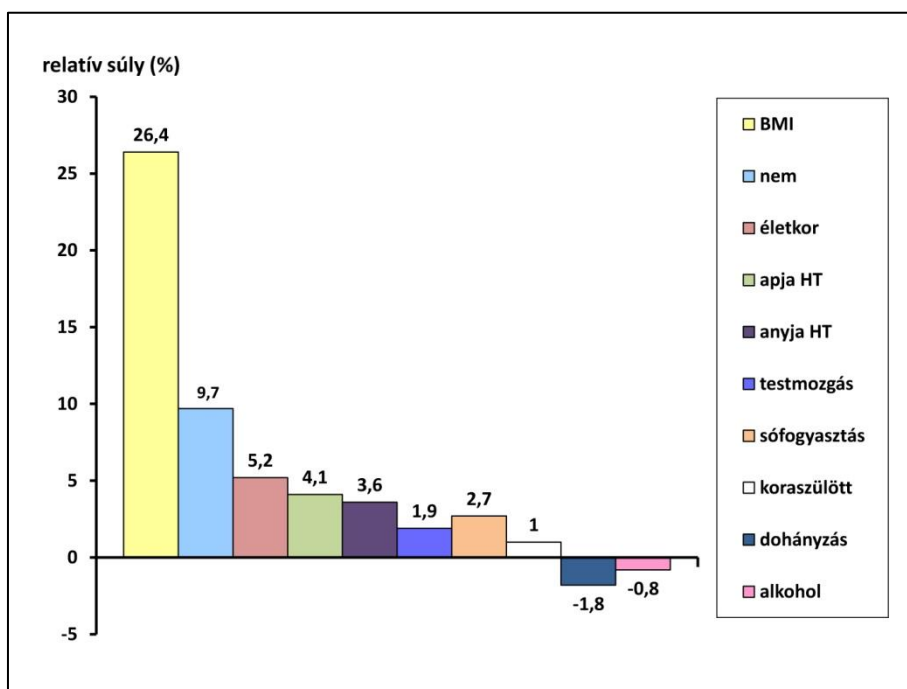
7. táblázat: A vérnyomást befolyásoló tényezők: többszörös regressziós modell.

A vizsgált változók	Systolés RR			Diastolés RR		
	B	β	p	B	β	p
BMI	1,17	0,25	<0,001	0,75	0,25	<0,001
Nem	-10,41	-0,36	<0,001	-1,65	-0,09	<0,001
Életkor	0,43	0,03	0,001	0,35	0,04	0,001
Hypertóniás anya	1,09	0,02	0,008	0,66	0,02	0,02
Hypertóniás apa	1,59	0,04	<0,001	0,92	0,03	0,007
Só-fogyasztás	0,22	0,008	0,33	0,29	0,01	0,06
Fizikai aktivitás	-0,33	-0,015	0,11	-0,44	-0,03	0,002
Dohányzás	-1,02	-0,07	<0,001	-0,52	-0,05	<0,001
Alkoholfogyasztás	-0,70	-0,04	0,001	-0,46	-0,03	0,002
Alacsony születési súly	0,17	0,004	0,59	-0,32	-0,01	0,14
Rendszeres feszültség	0,03	0,003	0,69	-0,01	-0,001	0,85

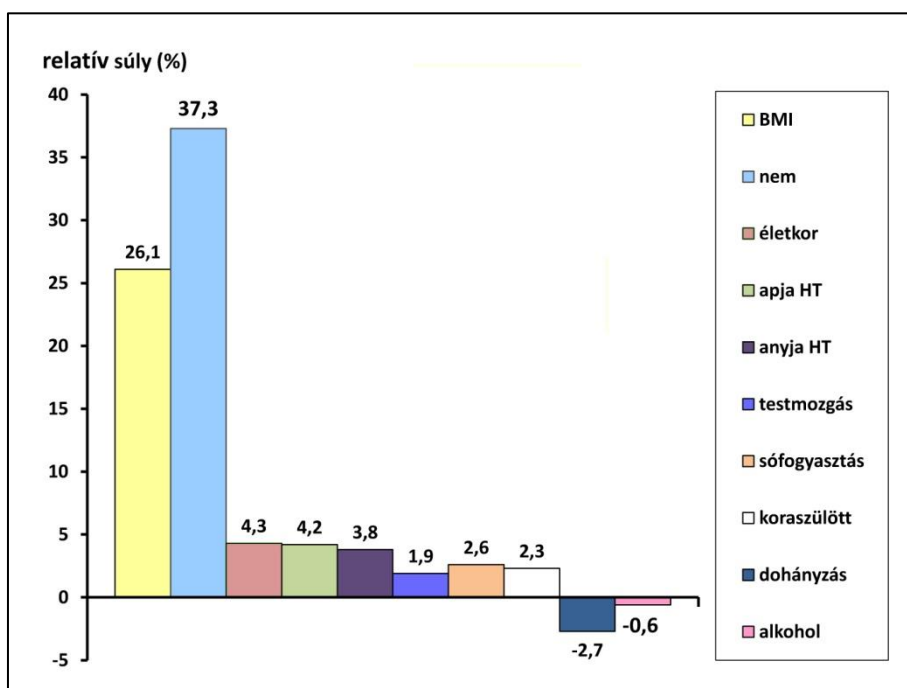
(Az eredmények a kirívó kivonása utáni állapotot tükrözik.)

Az általunk vizsgált változók összessége a systolés vérnyomást 28,2%-ban (**9. ábra**), míg a diastolés értéket 18,1%-ban (**10. ábra**) határozta meg. A debreceni serdülők systolés vérnyomását legnagyobb mértékben a nem, míg csökkenő sorrendben a BMI, az apa és az anya hypertóniája, a dohányzás, az alkoholfogyasztás és az életkor befolyásolta.

9. ábra: A systolés vérnyomást befolyásoló tényezők.



10. ábra: A diastolés vérnyomást befolyásoló tényezők.



IV.2. A 15-18 ÉVESEK VÉRNYOMÁSÉRTÉKEI, A HYPERTONIA PREVALENCIÁJA

IV.2.1. A normális és kóros vérnyomásértékek Debrecenben

A továbbiakban az egymást követően elvégzett 3 vérnyomásmérés számtani átlagát tekintettük az aktuális vérnyomásnak. A jelenleg érvényben levő nemzetközi ajánlás értelmében az életkor és a nem mellett a testmagasság is befolyásolja a serdülőkori vérnyomást (12, 13), ezért első lépésként a nem és az életkor alapján létrehozott 2x4 alcsoportban a testmagasság percentilis értékeit határoztuk meg, melyet a **8. táblázat** mutat be.

8. táblázat: A testmagasság percentilis értékei a különböző nemű és életkorú csoportokban, centiméterben kifejezve.

Nem	Életkor	N	A testmagasság percentilise				
			25	50	75	90	95
FIÚK	15	854	169	175	180	185	187
	16	1623	171	176	182	185	188
	17	1538	173	178	183	187	190
	18	1024	174	179	183	187	191
LÁNYOK	15	825	162	165	170	174	176
	16	1652	162	166	170	174	176
	17	1654	163	167	170	175	176
	18	791	163	167	170	175	177

Az életkor és a nem szerint bontott csoportok különböző magasság percentilis értékeinek megismerését követően - a testmagasság kvartilisei alapján - 32 alcsoport egyértelmű meghatározására nyílt lehetőség. Valamennyi alcsoportban megvizsgáltuk a systolés és a diastolés vérnyomás megoszlását. Az alcsoportok (életkor, nem és testmagasság) 50, 90 és 95 percentilis vérnyomásértékeit az **9.A.-B. táblázat** mutatja be.

9.A. táblázat: A debreceni serdülő fiúk 50, 90 és 95 percentilis vérnyomásértékei életkorra és testmagasság percentilisre bontott alcsoportokban.

FIÚK		SYSTOLÉS RR (Hgmm)					DIASTOLÉS RR (Hgmm)				
Kor	RR pc.	A testmagasság percentilise									
		25	50	75	90	95	25	50	75	90	95
15	50	121	121	122	122	122	68	69	69	69	69
	90	134	138	140	140	141	78	81	80	82	83
	95	139	142	143	145	145	83	83	84	86	86
16	50	121	120	123	125	125	68	68	69	70	70
	90	136	139	139	140	141	80	81	82	83	83
	95	142	145	146	145	146	85	86	87	87	87
17	50	121	121	122	123	123	68	68	69	70	70
	90	138	139	141	142	142	80	80	81	82	82
	95	144	144	146	146	147	85	84	85	85	86
18	50	123	125	123	123	124	69	71	71	72	71
	90	139	140	140	142	142	82	83	85	86	84
	95	144	144	145	146	146	85	86	86	86	87

(Rövidítések: pc. = percentilis; RR = vérnyomás)

9.B. táblázat: A debreceni serdülő lányok 50, 90 és 95 percentilis vérnyomásértékei életkorra és testmagasság percentilisre bontott alcsoportokban.

LÁNYOK		SYSTOLÉS RR (Hgmm)					DIASTOLÉS RR (Hgmm)				
Kor	RR pc.	A testmagasság percentilise									
		25	50	75	90	95	25	50	75	90	95
15	50	110	111	111	113	113	65	66	67	68	67
	90	125	127	127	128	128	78	79	79	81	81
	95	131	131	131	133	133	81	83	83	84	84
16	50	110	111	111	113	112	66	67	67	67	67
	90	126	127	128	128	129	77	80	80	80	80
	95	130	133	133	134	135	81	82	84	84	84
17	50	111	111	111	110	110	66	67	67	67	67
	90	126	127	129	129	130	80	79	81	81	81
	95	132	132	134	134	135	83	84	83	83	83
18	50	111	111	112	113	113	67	67	67	67	67
	90	126	127	128	128	129	79	79	80	81	81
	95	133	133	134	135	135	83	83	84	84	85

(Rövidítések: pc.= percentilis; RR = vérnyomás)

IV.2.2. Debreceni és amerikai 15-17 éves serdülők vérnyomásának összehasonlítása

A nemzetközi ajánlásban (12, 21) 17 éves korig szerepelnek adatok, ezért összehasonlításra a 15, a 16 és a 17 éves csoportnál volt lehetőség.

Az azonos testmagasság percentilisű 15-17 éves debreceni fiúk és lányok, illetve a nemzetközi ajánlásban szereplők 90 és 95 percentilis vérnyomásértékeit hasonlítottuk össze. Tekintettel arra, hogy a debreceni és az amerikai serdülők csoportbontása azonos testmagasság percentilisek (és nem azonos testmagasság értékek) alapján történt, ezért direkt statisztikai összehasonlítást nem lehetett végezni. Az egymásnak megfelelő alcsoportok 90 és 95 percentilis vérnyomásának különbségét (debreceni – amerikai) a **10.A.** és a **10.B. táblázat** mutatja be.

10.A. táblázat: A debreceni (DHS) és az amerikai referencia adatok (US) közötti különbség a fiúk különböző alcsoportjaiban, Hgmm-ben kifejezve.

FIÚK		Systolés különbség (DHS - US)					Diastolés különbség (DHS - US)				
Kor	RR pc.	A testmagasság percentilisei									
		25	50	75	90	95	25	50	75	90	95
15	90	9	11	11	9	10	0	2	0	2	2
	95	10	11	10	11	10	-2	0	0	1	0
16	90	8	9	7	7	7	0	0	0	-1	0
	95	10	11	10	8	8	1	1	1	0	0
17	90	7	6	7	6	6	-2	-3	-3	-3	-3
	95	9	8	8	6	7	-1	-3	-3	-3	-3

10.B. táblázat: A debreceni (DHS) és az amerikai referencia adatok (US) közötti különbség a lányok különböző alcsoportjaiban, Hgmm-ben kifejezve.

LÁNYOK		Systolés különbség (DHS - US)					Diastolés különbség (DHS - US)				
Kor	RR pc.	A testmagasság percentilisei									
		25	50	75	90	95	25	50	75	90	95
15	90	3	3	2	2	1	-1	0	-1	0	-1
	95	5	3	2	3	2	-2	0	-1	-1	-2
16	90	3	2	2	1	2	-2	0	-1	-2	-2
	95	3	5	3	3	3	-2	-2	-1	-2	-2
17	90	2	2	3	1	2	1	-1	0	-1	-1
	95	5	3	4	3	3	2	0	-2	-3	-3

A debreceni serdülő fiúk systolés vérnyomása 6-11 Hgmm-rel meghaladta az észak-amerikai értékeket. A magyar lányok systolés vérnyomása szintén magasabbnak bizonyult, de a különbség kisebb volt (1-5 Hgmm). A diastolés vérnyomás sem a fiúknál, sem a lányoknál nem különbözött lényegesen az amerikai ajánlás értékeitől. A 17 éves fiúk és lányok esetében az amerikai eredményeknél alacsonyabb értékeket mértünk.

IV.2.3. A különbség lehetséges magyarázata: testmagasság, testtömeg

A debreceni középiskolások testmagasságának és testtömegének 90 percentilis értékeit összehasonlítottuk a hasonló amerikai populáció adataival. Az eredményeket a **11. táblázat** mutatja be. Ez tartalmazza a két populáció adatai közötti különbséget (Δ) is. A magyar fiúk magasabbak voltak: a különbség a 15 évesek között 7 cm volt, mely az életkor növekedésével csökkent. A fiúk testtömegét illetően a legnagyobb különbség szintén a 15 éves fiúknál állt fent, a debreceni serdülők 6 kg-mal nehezebbek voltak. A 16 éves fiúk testtömege között nem volt különbség, míg a 17 éves korosztályban az amerikaiak bizonyultak kissé súlyosabbnak. A magyar lányok testmagasságának 90 percentilis értéke 4-5 cm-rel meghaladta az amerikaiakét, míg testtömegük 90 percentilise 3-6-kg-mal alacsonyabb volt.

11. táblázat: A debreceni középiskolások (DHS) és az amerikai serdülők (US) testmagasságának és testtömegének összehasonlítása. (Δ = a magyar és az amerikai érték közötti különbség)

Kor	Változó	FIÚK			LÁNYOK		
		DHS	US	Δ	DHS	US	Δ
15	Testmagasság 90 pc. (cm)	185	178	+7	174	169	+5
	Testtömeg 90 pc. (kg)	80	74	+6	67	70	-3
16	Testmagasság 90 pc. (cm)	185	182	+3	174	170	+4
	Testtömeg 90 pc. (kg)	80	80	0	67	72	-5
17	Testmagasság 90 pc. (cm)	187	184	+3	175	170	+4
	Testtömeg 90 pc. (kg)	82	84	-2	67	73	-6

IV.2.4. A serdülőkori hypertonia prevalenciájának meghatározása

A 3 egymást követő vérnyomásmérés alapján a 10.194 főből 8.580 olyan fiatalt (84,16%) találtunk, akiknek sem a systolés, sem a diastolés vérnyomása nem haladta meg az általunk meghatározott referenciaérték korra, nemre és testmagasságra bontott alcsoportjainak 90 percentilis értékét, így ők biztonsággal normotóniásnak tekinthetők. A további 1.614 serdülő systolés és/vagy diastolés vérnyomása meghaladta az adott alcsoport 90 percentilis értékét, így náluk két további időpontban 3-3 ismételt vérnyomásmérést terveztünk. Az ismételt méréseken 1.461 fiatal vett részt. Közülük összesen 9 (3x3) vérnyomásmérés alapján 1.245 főnél nem igazolódott hypertonia, vagyis sem a systolés, sem a diastolés vérnyomásátlag nem érte el az adott alcsoport 95 percentilis értékét. A vizsgált populációban 216 esetben (2,12%) a systolés és/vagy a diastolés vérnyomás meghaladta az adott alcsoport 95 percentilis értékét, így ezen fiataloknál felállítható volt a magasvérnyomás-betegség diagnózisa.

A hypertonia prevalenciájának meghatározásánál két további tényezővel is számoltunk. A kontroll vérnyomásmérések során 1.614 serdülő helyett csak 1.461 vizsgálatára (90,5%) volt lehetőség. Amennyiben feltételezzük, hogy az ellenőrző méréseken meg nem jelent 153 fiatal között is hasonló a hypertonia gyakorisága, mint a kontroll vizsgálaton részt vettek esetén (14,9%), akkor ez 23 további hypertóniás fiatalt jelent. Másrészt, mivel a vizsgálat kezdetén a hypertonia miatt kezelésben részesült 19 fiatalt a további elemzésből kivontuk, ezért - az ő figyelembevételükkel - az összesen vizsgált 10.213 főből 258 esetében állt fenn magasvérnyomás-betegség, mely 2,53%-os (2530/100000) prevalenciát jelent.

IV.3. A HYPERTONIÁS SERDÜLŐK JELLEMZŐI

IV.3.1. Epidemiológiai jellemzők

Az ismételt eseti mérések alapján hypertóniások (n=216) adatait valamennyi normotóniás fiatal (n=9.825) jellemzőivel összehasonlítva megállapítható, hogy a debreceni hypertóniás fiatalokra is - hasonló testmagasság mellett ($172,6 \pm 8,5$ vs. $171,7 \pm 8,8$ cm; $p=0,09$) - jelentősen nagyobb testtömeg ($71,3 \pm 16,8$ vs. $61,4 \pm 11,5$ kg; $p<0,001$) és magasabb BMI ($23,8 \pm 4,7$ vs. $20,7 \pm 2,9$ kg/m²; $p<0,001$) jellemző. A hypertóniás fiatalok családjában előforduló hypertonia gyakorisága mind az apa (18,2 vs. 11,6%; $p=0,003$), mind az anya (14,4 vs. 10,7%; $p=0,04$) esetén magasabb. Vizsgálatunkban a fiatalok által véleményezett

egészségi állapot nem különbözött a két csoportban ($7,66 \pm 1,55$ vs. $7,65 \pm 1,56$; $p=0,99$), a hypertóniások nem voltak panaszosabbak, mint normotóniás társaik.

IV.3.2. Aethiopathogenesis

A szűrővizsgálat során diagnosztizált 216 hypertóniás közül - előzetes értesítésünket követően - szakrendelésünkön 131 fő (60,6%) jelent meg. Három fiatal (1,3%) nem egyezett bele a vizsgálatokba, így 128 fő (59,3%) további vizsgálatát végeztük. A hypertonia aethiopathogenesisét keresve 8 főnél (6,25%) sikerült a magasvérnyomás-betegség szekunder eredetét igazolni. Három fiatalnál a hypertonia háttérében renoparenchymás okot véleményeztünk (két esetben chronicus glomeronephritis, egy esetben egyik oldali zsugorvесе). Két fiatalnál renovascularis hypertonia igazolódott: egyik esetben arteria renalis szűkületet okozó fibromuscularis dysplasia, a másik esetben többszörös arteria renalis, szűk szájadékokkal. Három középiskolás lánynál a fogamzásgátló szedését feltételeztük a hypertonia okaként. A további 120 esetben (93,75%) speciális kiváltó okot nem észleltünk, így ezen fiataloknál primer hypertóniát véleményeztünk (**12. táblázat**).

12. táblázat: A hypertonia aethiopathogenesise a debreceni 15-18 éves fiataloknál.

A hypertonia formája	Esetszám	%
Primer hypertonia	120	93,75
Secundaer hypertonia	8	6,25
Renoparenchymás eredet	3	2,34
Renovascularis eredet	2	1,57
Oralis anticoncipiens szedése	3	2,34

IV.3.3. A hypertóniások és a normotóniások összehasonlítása

A primer hypertóniás fiatalokat összehasonlítottuk egy biztosan normotóniás kontroll csoporttal (60 fő), akik kiválasztása véletlenszerű mintavétellel azon fiatalok közül történt, akik systolés és diastolés vérnyomásátlagá nem érte el a korra, nemre és testmagasságra bontott alcsoport 90 percentilis értékét. A két csoport jellemzőit a **13. táblázat** mutatja be, mely a 120 primer hypertóniás és 59 normotóniás kontroll adatait tartalmazza.

13. táblázat: A hypertóniások és a normotóniás kontroll csoport jellemzői.

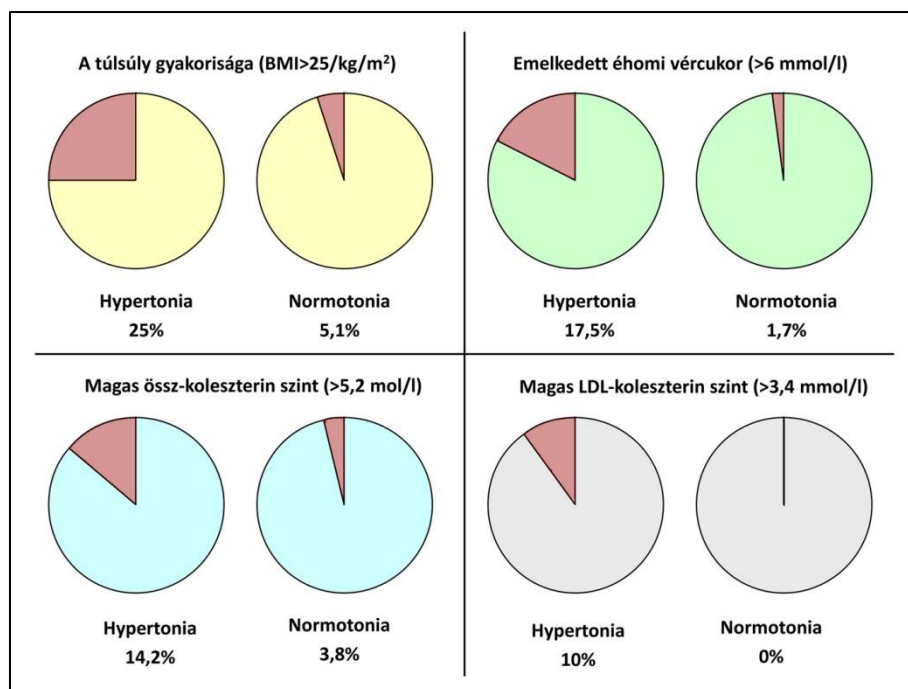
A vizsgált változó	Normotonia	Hypertonia	p
Esetszám	59	120	-
Nem (fiú / lány)	30 / 29	64 / 56	0,756
Életkor (év)	15,8±0,7	16,4±1,1	<0,001
BMI (kg/m ²)	20,2±2,7	22,7±4,0	<0,001
Nátrium (mmol/l)	144,2±2,0	147,2±2,3	<0,001
Kálium (mmol/l)	4,6±0,4	4,6±0,66	0,492
Glükóz (mmol/l)	4,7±0,6	5,2±0,4	<0,001
Urea (mmol/l)	4,3±1,1	4,7±1,1	0,057
Kreatinin (μmol/l)	72,5±9,7	86,0±12,8	<0,001
Húgysav (mmol/l)	257,0±80,9	254,4±78,8	0,839
Koleszterin (mmol/l)	3,9±0,6	4,3±0,8	0,004
HDL-koleszterin (mmol/l)	1,8±0,7	1,5±0,3	0,097
LDL-koleszterin (mmol/l)	2,1±0,5	2,4±0,7	0,007
Triglicerid (mmol/l)	0,9±0,7	1,0±0,6	0,339
Systolés RR(3) (Hgmm)	115,0±10,1	142,3±11,6	<0,001
Diastolés RR(3) (Hgmm)	66,8±9,0	82,5±9,4	<0,001
Egészségi állapot	7,9±1,2	7,5±1,6	0,116

A nemek megoszlása hasonló volt. Az életkor vonatkozásában klinikai jelentőséggel nem bíró statisztikai különbséget észleltünk: a kontroll csoport tagjai 6 hónappal fiatalabbak voltak. A hypertóniások BMI-je 2,5 kg/m²-tel meghaladta a kontroll csoportét. A szérum nátrium-, valamint a kreatinin-érték szignifikánsan magasabb volt a hypertóniásoknál, míg a kálium szint nem különbözött. Az éhomi vércukor, az össz-koleszterin szint és az LDL-frakció összehasonlítása során is egyértelműen magasabb értékeket észleltünk a hypertóniások esetén, bár az átlagos érték mindkét csoportban a normális tartományba esett. A rendelésünkön megjelent, tovább vizsgált hypertóniás fiatalok egészségi állapotukat azonosnak ítélték meg, mint normotóniás társaik.

A hypertóniások 25%-ának (30 fő) testtömeg indexe 25 kg/m² feletti volt, míg túlsúly (BMI>25 kg/m²) a normotóniások között csak 3 főnél (5,1%) fordult elő. A magasvérnyomás-betegségben szenvedők 17,5%-ánál (21 fő) észleltünk emelkedett (>6,0 mmol/l) éhomi vércukorszintet, míg ez a kontroll csoportnál mindössze egy esetben fordult elő (1,7%). Hasonló különbséget észleltünk a lipidek vizsgálata során: a hypertóniások 14,2%-ánál, a normotóniások 3,8%-ánál mértünk emelkedett össz-koleszterin (>5,2 mmol/l) szintet. Magas

LDL-szintet ($>3,4$ mmol/l) a hypertóniás csoport 10%-ában észleltünk, míg a kontroll csoportnál ilyen érték nem fordult elő. Valamennyi összehasonlítás magas szinten szignifikáns különbséget ($p<0,001$) mutatott (**11. ábra**).

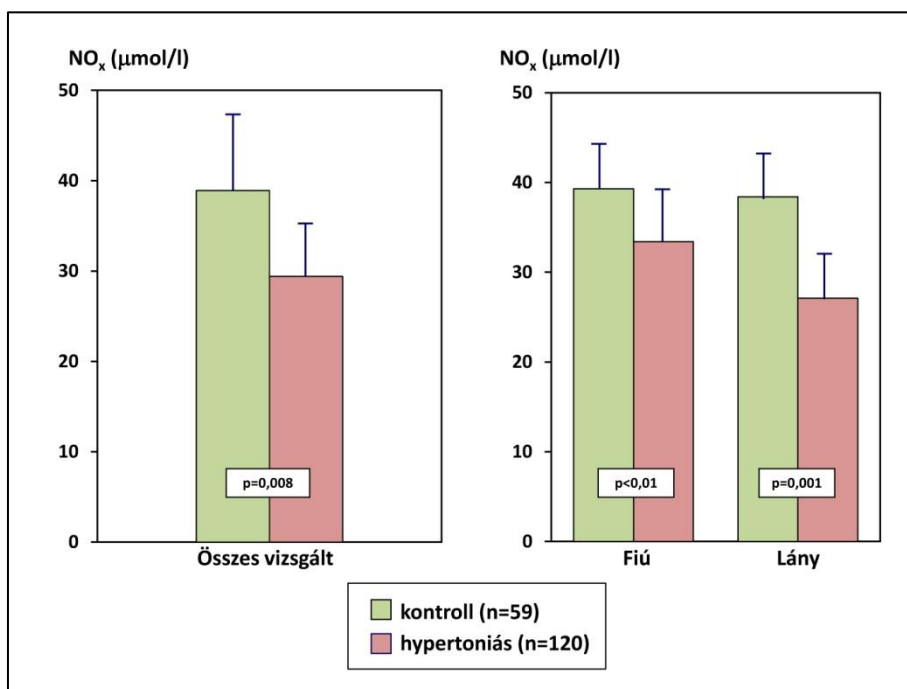
11. ábra: A cardiovascularis rizikófaktorok serdülőkori hypertonia esetén.



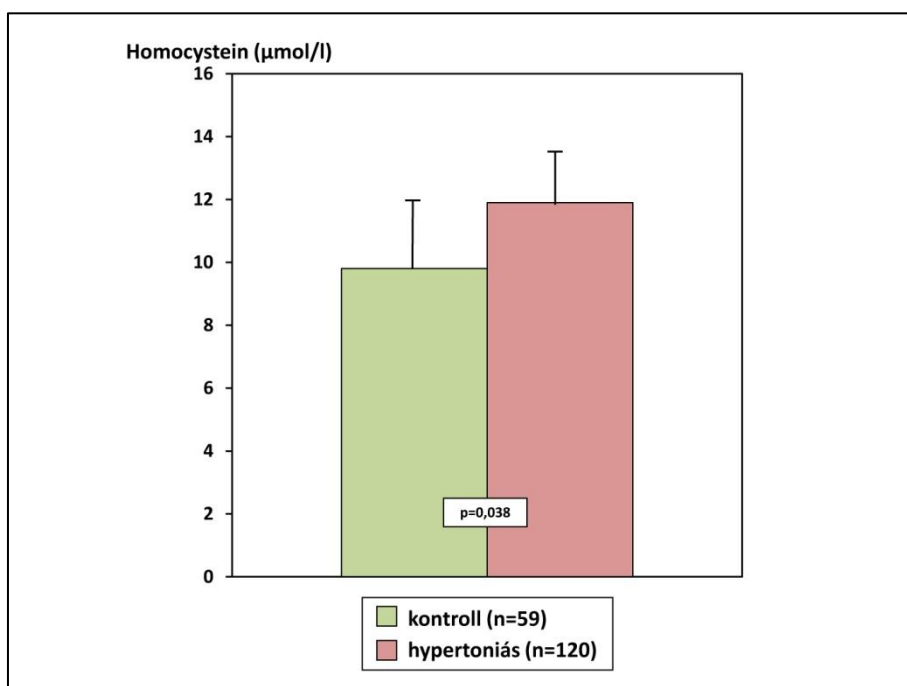
IV.3.4. A pathomechanizmusban potenciálisan szerepet játszó tényezők

IV.3.4.a. Nitrogén-monoxid szint

Az endothel dysfunctio egyik fő jellemző paraméterének a vizsgálata során a normotóniásokhoz képest a hypertóniásoknál alacsonyabb NO_x szintet észleltünk ($38,8 \pm 7,9$ μ mol/l vs $27,1 \pm 14,0$ μ mol/l; $p<0,001$). A különbség nemek szerinti bontásban is megfigyelhető (**12. ábra**).

12. ábra. A nitrogén-monoxid szint vizsgálata.**IV.3.4.b. Szérum homocystein szint**

A normotoniás kontroll csoporthoz képest serdülőkori hypertonia esetén magasabb szérum homocystein szintet észleltünk ($9,8 \pm 3,1$ μmol/l vs $11,9 \pm 6,8$ μmol/l, $p=0,038$) (13. ábra).

13. ábra: A szérum homocystein szint vizsgálata.

IV.3.4.c. ACE gén polimorfizmus

Az angiotensin-konvertáló-enzim gén polimorfizmusának vizsgálatára 120 hypertóniás és 58 egészséges serdülő esetén volt lehetőségünk. Az egyes ACE genotípusok megoszlását a **14. táblázatban** részleteztük. A Chi-négyzet teszttel összehasonlítva a hypertóniás és a kontroll csoportot, egyik genotípus esetén sem találtunk szignifikáns különbséget.

14. táblázat: Az ACE gén alléljeinek megoszlása serdülőkben.

	Normotonia	Hypertonia	p
Esetszám	58	120	-
DD (%)	25,8	23,3	0,77
ID (%)	43,2	47,5	0,73
II (%)	21	29,2	0,85

IV.3.5. Célszerv-károsodások

IV.3.5.a. Retinopathia, microalbuminuria

Szemészeti szakvizsgálat során 14 fiatalnál (a tovább vizsgált primer hypertóniások 11,7%-a) véleményeztek I. stádiumú retinopathiát. A normotóniás kontroll csoportnál ilyen eltérés nem fordult elő. A vizelet microalbumin vizsgálata során a primer hypertóniás csoport 34 fiataljánál (28,3%), míg a kontroll csoportban 6 főnél (10,2%) észleltünk 20 mg/liter értéket meghaladó albuminürítést ($p < 0,001$). Az albumint ürítő hypertóniásoknál további két alkalommal ismételve a vizsgálatot, konzekvens albuminuriát 12 esetben (10%) észleltünk.

IV.3.5.b. Bal kamrai izomtömeg index (LVMI)

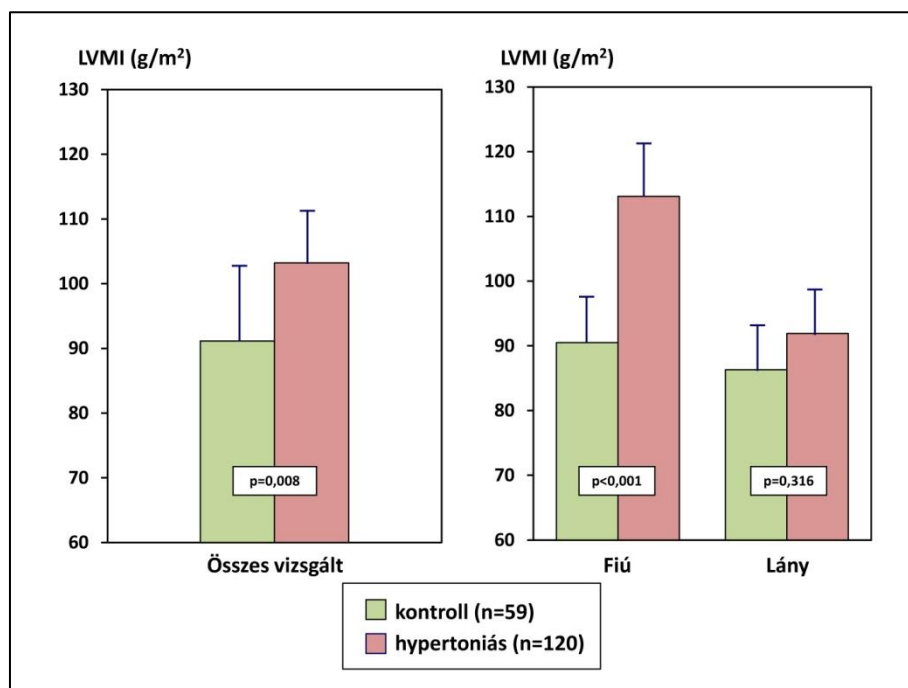
A transthoracalis echokardiográfia eredményét a **15. táblázat** mutatja be. A normotóniások bal pitvari átmérőjét meghaladta a hypertóniásoké ($p = 0,021$). A bal kamra vég-systolés és vég-diastolés átmérői között a két csoportban nem észleltünk különbséget. A normotóniások septum és hátsófal vastagságát szignifikánsan meghaladta a hypertóniásoknál észlelt eredmény ($p = 0,002$ illetve $p = 0,008$).

15. táblázat: Az echokardiográfia eredményei.

A vizsgált változó	Normotonia	Hypertonia	p
Bal pitvar (mm)	32,1±3,8	33,8±4,7	0,021
Bal kamra systole (mm)	29,6±4,4	29,1±4,6	0,49
Bal kamra diastole (mm)	47,0±5,0	48,4±5,5	0,101
Septum (mm)	9,3±1,4	10,3±2,0	0,002
Hátsó fal (mm)	9,5±1,4	10,2±2,0	0,008

A hypertóniások között bal kamra hypertrophiára utaló, 12 mm-t meghaladó septumot és hátsó falat 10, illetve 8,3%-ban, míg a kontroll csoportban egyetlen fiatalnál sem észleltünk.

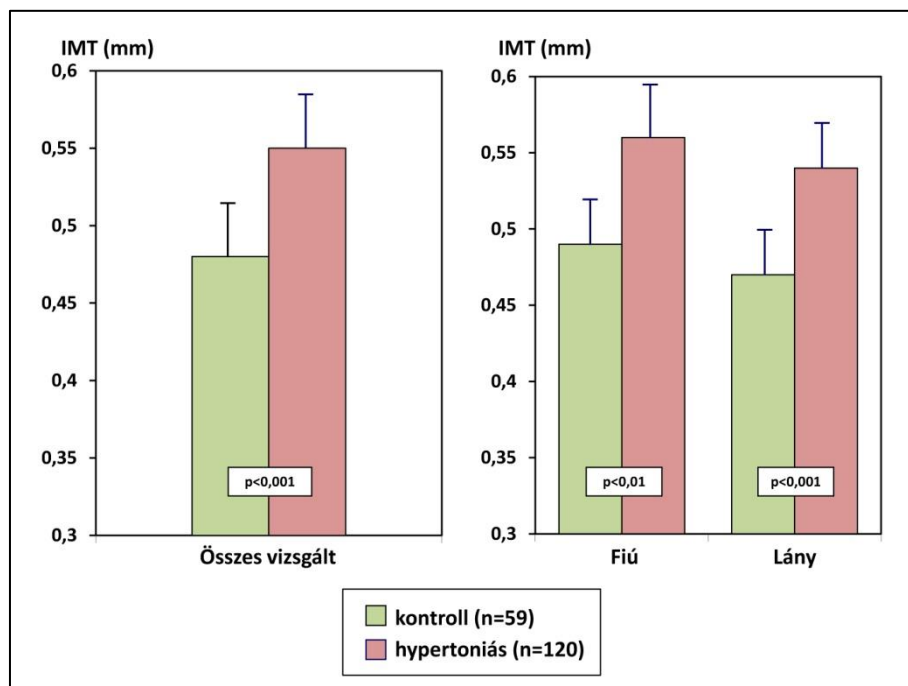
A magasvérnyomás-betegségben szenvedő serdülők Devereux-képlet alapján számított bal kamrai izomtömege és a bal kamra izomtömeg indexe (LVMI) is jelentősen meghaladta a kontroll csoportét ($103,2 \pm 30,6 \text{ g/m}^2$ vs $91,1 \pm 25,2 \text{ g/m}^2$; $p=0,008$). Nem szerinti csoportosítást követően a fiúknál észleltünk szignifikáns különbséget (**14. ábra**).

14. ábra: A bal kamrai izomtömeg index.

IV.3.5.c. Az arteria carotis intima-media vastagsága és befolyásoló tényezői

A 120 hypertóniás fiatalnál és az 59 normotóniás kontrollnál meghatároztuk az arteria carotis intima-media vastagságát: a hypertóniás fiatalok IMT-je szignifikánsan magasabb volt ($0,55 \pm 0,11$ vs. $0,48 \pm 0,08$; $p < 0,001$). A különbség nemek szerinti bontást követően, mind a fiúknál, mind a lányoknál megfigyelhető volt (**15. ábra**).

15. ábra: Az arteria carotis intima-media vastagsága.



Annak tisztázására, hogy a carotis intima-media vastagságát befolyásolják-e a vérnyomástól független egyéb tényezők és rizikófaktorok, regressziós analízis segítségével elemeztük a 179 fő (120 hypertóniás és 59 kontroll) adatait (**16. táblázat, 1. oszlop**). A rizikófaktorok hatását a carotis IMT-re a hypertóniás és a kontroll csoportban külön-külön is megvizsgáltuk (**16. táblázat, 2-3. oszlop**). Az összes vizsgált fiatal esetében az IMT az életkorral és a testtömeg indexszel korrelált. Szignifikáns pozitív korrelációt észleltünk a triglicerid és az IMT között az összes vizsgált és a kontroll csoport esetén, de nem találtunk ilyen összefüggést a hypertóniás csoportban. A további lipid paraméterek (össz-koleszterin, HDL-koleszterin, LDL-koleszterin) és az IMT között nem találtunk összefüggést. A normális vérnyomású serdülőknél az IMT és a többi paraméter között szintén nem észleltünk kapcsolatot. A hypertóniás csoportban a vizsgált paraméterek nagy része szintén nem korrelált az IMT-vel, mindössze az életkor mutatott szignifikáns összefüggést.

16. táblázat: Az intima-media vastagság és a különböző változók közötti korreláció vizsgálata regressziós analízissel.

A vizsgált változó	Összes vizsgált		Normotoniás		Hypertoniás	
	r	p	r	p	r	p
Életkor	0,26	<0,001	0,12	0,35	0,19	0,04
Testmagasság (cm)	0,11	0,16	0,05	0,70	0,08	0,34
Testtömeg (kg)	0,22	0,01	0,17	0,19	0,12	0,19
BMI (kg/m ²)	0,19	0,015	0,03	0,76	0,13	0,16
Triglicerid (mmol/l)	0,15	0,04	0,36	0,02	0,06	0,48
Koleszterin (mmol/l)	0,06	0,37	0,14	0,27	0,04	0,63
HDL-koleszterin (mmol/l)	0,004	0,99	0,11	0,37	0,16	0,25
LDL-koleszterin (mmol/l)	0,07	0,35	0,02	0,82	0,009	0,92
Systolés RR (Hgmm)	0,33	<0,001	0,34	<0,01	0,07	0,46
Diastolés RR (Hgmm)	0,15	0,04	0,07	0,57	0,15	0,11
LVMI (g/m ²)	0,18	0,018	0,04	0,73	0,18	0,05

A p érték a regressziós analízisből adódott.

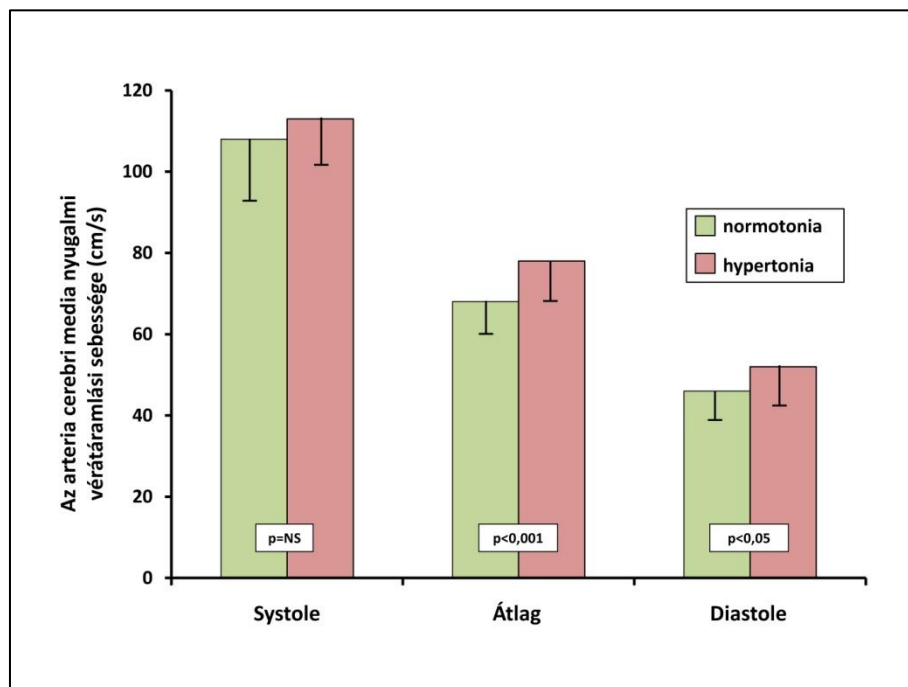
Az összes vizsgált fiatal IMT-je korrelált az első három vérnyomásmérés átlagos systolés és diastolés értékével. A csoportokat külön elemezve, csak a kontroll személyek systolés vérnyomása és az IMT között észleltünk hasonló összefüggést.

A teljes populáció és a hypertoniás csoport bal kamrai izomtömeg indexe és az IMT között is találtunk laza, de szignifikáns összefüggést. Amíg az IMT és a LVMI hypertóniásoknál enyhén, de szignifikánsan, pozitívan korrelált a vérnyomással ($r=0,18$, $p=0,05$), addig a normotoniás serdülőknél ilyen összefüggést nem tudtunk kimutatni (**16. táblázat**). Az echokardiográfia egyéb paraméterei (bal pitvar, bal kamra vég-systole és vég-diastole, septum, illetve hátsó fal) és az IMT között szignifikáns korrelációt nem észleltünk.

IV.3.5.e. Az arteria cerebri media vérátáramlási sebessége

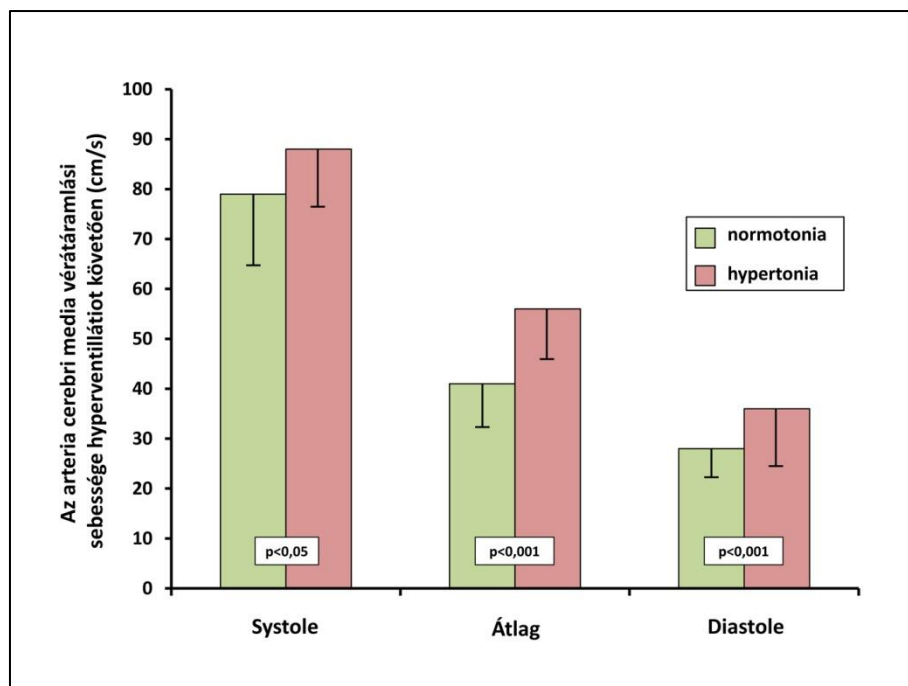
Száztizenhárom hypertoniás fiatalnál és 58 normotoniás kontrollnál transcranialis Doppler vizsgálat segítségével vizsgáltuk nyugalomban az arteria cerebri media vérátáramlási sebességét. A systole során mért érték a két csoport között nem különbözött, az átlag és a diastolés érték szignifikánsan magasabb volt a hypertoniás fiatalok esetén (**16. ábra**).

16. ábra: Az arteria cerebri media nyugalmi vérátáramlási sebessége.



Hatvan másodperc hyperventillációt (hypocapnia, mint vasoconstrictor stimulus) követően megismételve a vizsgálatot a három mérés során (systole, közép és diastole) a vérátáramlási sebesség változatlanul magasabb volt a hypertóniások között a normotóniásokéval összehasonlítva (**17. ábra**).

17. ábra: Az arteria cerebri media vérátáramlási sebessége hyperventillációt követően.



Mind a hypertóniások, mind a normotóniások esetén az arteria cerebri media vérátáramlási sebessége csökkent hyperventillációt követően, a nyugalomban észlelt értékekhez képest. A százalékos változásokat mutatja a nyugalmi áramlási sebességhez képest a **17. táblázat**. Mind a systole, mind a diastole során észlelt, százalékban kifejezett sebesség változás kisebb mértékű volt a hypertóniás fiatalok esetén, vagyis csökkent cerebrovascularis reaktivitást észleltünk.

17. táblázat: Az arteria cerebri media vérátáramlási sebességének változása hyperventillatio hatására.

	Normotonia	Hypertonia	p
Esetszám	58	113	-
Systole (%)	25,9±12,5	21,0±19,0	<0,05
Átlag (%)	39,0±15,8	33,9±14,7	<0,05
Diastole (%)	45,5±15,2	40,4±18,1	<0,05

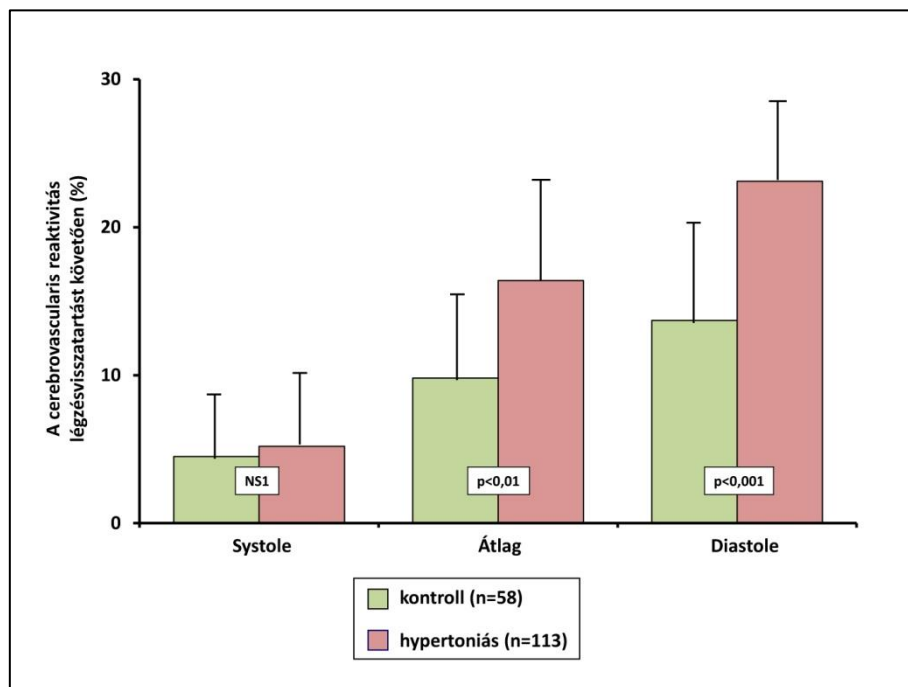
A nyugalmi vérátáramlás helyreállása után 30 másodperc légzésvisszatartást követően ismételten mértük az arteria cerebri mediában észlelhető vérátáramlási sebességeket. Mind a hypertóniás csoportban, mind a normotóniásokban a vérátáramlási sebesség növekedett a nyugalomban észlelthez képest. Ezen provokációs teszt után a normotóniások és a hypertóniások vérátáramlási sebessége nem különbözött (**18. táblázat**).

18. táblázat: Az a. cerebri media vérátáramlási sebessége légzésvisszatartási teszt után.

	Normotonia	Hypertonia	p
Esetszám	58	113	-
Systole (%)	114,8±27,6	122,2±23,7	NS
Átlag (%)	73,5±15,8	75,1±19,5	NS
Diastole (%)	53,1±16,0	52,0±16,4	NS

A légzésvisszatartási teszt eredményeit (hypercapnia, mint vasodilatator stimulus) értékelve megállapíthatjuk, hogy a cerebrovascularis reaktivitás mértéke a hypertóniás fiatalok esetén az átlag és a diastolés érték vonatkozásában elmaradt a normotóniásoknál észlelttől, vagyis csökkent cerebrovascularis reaktivitást észleltünk (**18. ábra**).

18. ábra: A cerebrovascularis reaktivitás változása légzésvisszatartás hatására.



IV.3.5.e. Az ACE gén polimorfizmus és a célszerv-károsodások kapcsolata

Korábban részleteztük, hogy a hypertoniás fiatalok intima-media vastagsága és a bal kamrai izomtömeg indexe meghaladja a hasonló életkorú normotoniásokét. Megvizsgáltuk, hogy a különböző ACE gén polimorfizmusok esetén hogyan alakul az IMT és az LVMI, vagyis a célszerv-károsodások kialakulásában – esetleg a vérnyomástól független mechanizmus révén – igazolható-e valamelyik allél szerepe. Eredményeinket a **19. táblázat** részletezi. A hypertoniás és a normotoniás csoport közötti IMT eltérés valamennyi genotípus esetén észlelhető. Ugyanakkor a bal kamrai izomtömeg index esetén a tendenciaszerű eltérések nem bizonyultak szignifikánsnak.

19. táblázat: Az IMT és a LVMI a különböző ACE genotípusok esetén.

	Normotonia	Hypertonia	p
Intima-media vastagság (mm)			
DD	0,46±0,09	0,57±0,11	0,002
DI	0,48±0,07	0,53±0,11	0,015
II	0,49±0,08	0,55±0,10	0,015
Bal kamrai izomtömeg index (g/m²)			
DD	90,4±25,3	106,7±32,4	0,062
DI	89,5±26,5	102,2±38,1	0,228
II	92,3±23,4	103,2±26,3	0,093

A különböző ACE genotípusú serdülők intima-media vastagságát és bal kamrai izomtömeg indexét a **20. táblázat**ban hasonlítottuk össze.

20. táblázat: Az IMT és a LVMI a különböző ACE genotípusú serdülő hypertóniások esetén.

	ACE genotípus		
	DD (n=28)	DI (n=57)	II (n=35)
IMT (mm)	0,57±0,11	0,54±0,11	0,56±0,1
LVMI (g/m ²)	107,6±32,4	100,1±32,7	104,8±24,5

A 3 genetikai alcsoport intima-media vastagságának illetve bal kamrai izomtömeg indexének ANOVA teszt szerinti összehasonlítása egyik esetben sem mutatott szignifikáns különbséget (IMT: DD vs. DI: p=0,25; DD vs. II: p=0,69, DI vs. II: p=0,40 illetve LVMI: DD vs. DI: p=0,55, DD vs. II: p=0,62, DI vs. II: p=0,88). A Bonferroni korreláció alapján a p értékek a fentiek háromszorosai. A debreceni hypertóniás serdülőknél az ACE gén polimorfizmus egyetlen allél kombinációja sem volt meghatározó tényezője sem az IMT-nek, sem a LVMI-nek.

IV.3.6. Nemek szerinti összehasonlítás

IV.3.6.a. A hypertóniások nem szerinti összehasonlítása

A szakrendelésünkön vizsgált 120 primer hypertóniás serdülő epidemiológiai adatait nemek szerinti bontásban a **21. táblázat**ban foglaltuk össze. A fiúk és a lányok száma hasonló

volt. A fiúk testmagassága és testtömege szignifikánsan meghaladta a lányokét (mindkettő $p<0,001$), a két csoport testtömeg indexe azonban nem különbözött. A hypertóniás fiúk egészségi állapotukat jobbnak ítélték meg ($p<0,001$) és nagyobb arányban sportoltak ($p=0,015$). A többi paraméter esetén a két nem között nem észleltünk statisztikai különbséget.

21. táblázat: A hypertóniások epidemiológiai jellemzői nem szerinti bontásban.

A vizsgált változó	Összes	Fiú	Lány	p (fiú vs. lány)
Esetszám	120	64	56	-
Életkor (év)	16,4±1,1	16,5±1,1	16,4±1,0	0,592
Testmagasság (cm)	172,8±8,7	178,0±7,3	166,9±6,1	<0,001
Testtömeg (kg)	68,7±15,3	73,1±14,7	63,5±14,5	<0,001
BMI (kg/m ²)	22,8±4,0	23,0±3,8	22,7±4,3	0,693
Anyja hypertóniás (%)	14,2	15,6	12,5	0,794
Apja hypertóniás (%)	15,0	14,0	16,1	0,802
Dohányzás (%)	10,0	7,8	12,5	0,544
Alkoholfogyasztás (%)	3,3	3,1	3,6	0,897
Rendszeres sportolás (%)	29,2	39,1	17,9	0,015
Rendszeres feszültség (%)	5,8	3,1	8,9	0,254
Sok sófogyasztás (%)	12,5	15,6	8,9	0,407
Alacsony születési súly (%)	5,8	6,4	7,1	0,447
Egészségi állapot	7,5±1,6	8,0±1,4	7,3±1,6	<0,001

A primer hypertóniában szenvedő debreceni középiskolások laboratóriumi eredményeit és vérnyomásátlagát a **22. táblázat** mutatja be. A fiúk urea-, kreatinin- és húgysav értéke szignifikánsan meghaladta a lányokét, míg a teljes koleszterin szint, illetve ezen belül mind a HDL-, mind az LDL-frakció értéke a lányoknál volt magasabb. Valamennyi laboratóriumi paraméter átlaga a normális tartományban volt. A 3x3 vérnyomásmérés átlaga a két nem között 14/1 Hgmm-rel tért el, mely különbség csak a systolés érték esetén volt szignifikáns.

22. táblázat: A hypertóniások laboratóriumi eredményei és vérnyomás átlagai nem szerinti bontásban.

A vizsgált változó	Összes	Fiú	Lány	p (fiú vs. lány)
Nátrium (mmol/l)	147,2±2,3	147,3±2,0	147,2±2,6	0,777
Kálium (mmol/l)	4,6±0,6	4,6±0,7	4,7±0,3	0,364
Glükóz (mmol/l)	5,5±1,3	5,6±0,6	5,5±1,7	0,802
Urea (mmol/l)	4,8±1,1	5,2±1,0	4,2±1,0	<0,001
Kreatinin (μmol/l)	87,2±13,5	94,3±11,5	79,2±10,8	<0,001
Húgysav (mmol/l)	254,4±78,8	295,1±69,6	207,9±61,3	<0,001
Koleszterin (mmol/l)	4,3±0,8	4,1±0,8	4,6±0,8	0,002
HDL-koleszterin (mmol/l)	1,5±0,3	1,3±0,3	1,6±0,3	<0,001
LDL-koleszterin (mmol/l)	2,4±0,7	2,2±0,7	2,5±0,7	0,017
Triglicerid (mmol/l)	1,0±0,6	1,1±0,6	1,0±0,5	0,382
Systolés RR(9) (Hgmm)	141,9±10,1	148,3±7,7	134,5±7,0	<0,001
Diastolés RR(9) (Hgmm)	83,3±6,2	83,6±6,9	82,9±5,3	0,563

A hypertóniás serdülő fiúk és lányok esetén a célszerv-károsodás vizsgálata során nyert eredményeinket és a nitrogén monoxid szinteket a **23. táblázatban** foglaltuk össze. A két nem között szignifikáns különbség észlelhető a bal kamrai izomtömeg index vonatkozásában ($p<0,001$), míg az intima-media vastagság és a nitrogén-monoxid szint statisztikailag nem különbözik.

23. táblázat: A hypertóniás serdülők célszerv-károsodásai és NO_x szintje nem szerinti bontásban.

A vizsgált változó	Fiú	Lány	p
Bal kamrai izomtömeg index (g/m ^{2,7})	45,7 ± 12,2	37,2 ± 10,8	<0,001
Intima-media vastagság (cm)	0,056 ± 0,01	0,054 ± 0,01	0,54
Nitrogén-monoxid (μmol/l)	33,4 ± 23,4	27,1 ± 14,0	0,08

IV.3.6.b. Nemek szerinti különbség a hypertoniások és a normotoniások között

Ötvenhat, magasvérnyomás-betegségben szenvedő serdülő lány adatait hasonlítottuk össze a normotoniás lányok közül véletlenszerűen kiválasztott 30 fiatal eredményével. Az antropometriai adatok és a vérnyomásértékek átlagait illetve a laboreredményeket a **24. táblázat** mutatja.

24. táblázat: Hypertoniás és normotoniás lányok jellemzői.

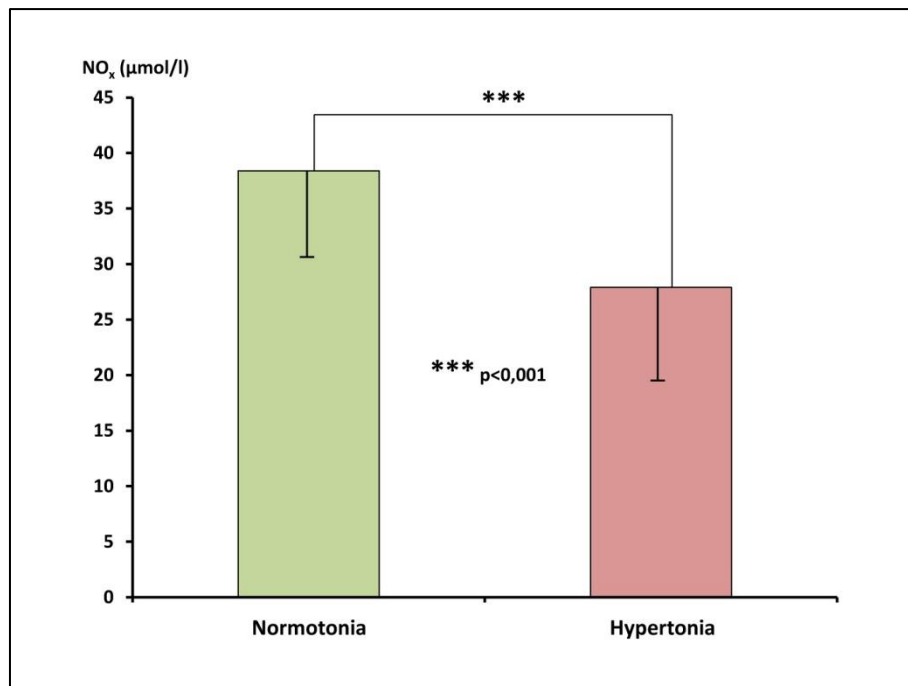
A vizsgált változó	Normotonia	Hypertonia	p
Esetszám (n)	30	56	-
Életkor (év)	15,8 ± 0,8	16,4 ± 0,8	<0,01
Testmagasság (cm)	165,6 ± 5,7	166,6 ± 6,5	0,49
Testtömeg (kg)	55,1 ± 6,9	65,8 ± 15,7	<0,001
Testtömeg index (kg/m ²)	19,7 ± 2,3	23,7 ± 4,3	<0,001
Systolés vérnyomás (Hgmm)	110,7 ± 8,7	133,8 ± 8,0	<0,001
Diastolés vérnyomás (Hgmm)	64,7 ± 7,2	83,3 ± 4,9	<0,001
Glükóz (mmol/l)	4,6 ± 0,5	5,5 ± 1,7	<0,001
Urea (mmol/l)	3,8 ± 1,0	4,2 ± 1,0	0,08
Kreatinin (μmol/l)	65,4 ± 5,8	79,0 ± 10,7	<0,001
Triglicerid (mmol/l)	0,8 ± 0,6	0,9 ± 0,5	0,17
Koleszterin (mmol/l)	4,0 ± 0,6	4,6 ± 0,7	<0,001
HDL- koleszterin (mmol/l)	1,3 ± 0,3	1,5 ± 0,3	0,31
LDL- koleszterin (mmol/l)	2,1 ± 0,5	2,5 ± 0,6	<0,001

A hypertoniás lányok testtömege 10,7 kg-mal meghaladta normotoniás társaikét, míg a két csoport testmagassága nem különbözött. A hypertoniás lányok BMI-je is jelentősen, 4,0 kg/m²-tel magasabb volt. A hypertoniás lányok mind systolés, mind diastolés eseti vérnyomása számottevően meghaladta a normotoniásokét. A két csoport jól elkülönült, a különbség 23/18 Hgmm volt. A magasvérnyomás-betegségben szenvedő lányok esetén a metabolikus paraméterek kedvezőtlenebbül alakultak. Mind az éhomi vércukor, mind az össz- és LDL-koleszterin magasabb volt ebben a csoportban (**24. táblázat**).

A plazma nitrogén-monoxid koncentráció a hypertoniás lányoknál szignifikánsan csökkent a normotoniás kontrollokhoz képest (38,4±7,9 μmol/l vs. 27,1±14,0 μmol/l;

$p<0,001$) (**19. ábra**). Az egészséges, normotoniás lányokhoz képest a hypertoniás lányoknál a célszerv-károsodások további vizsgálata során a bal kamrai izomtömeg index hasonló volt ($1,4 \times 10^{-4} \pm 3,6 \times 10^{-5}$ vs $1,4 \times 10^{-4} \pm 4,57 \times 10^{-5}$; $p=0,8$) (**14. ábra**), ugyanakkor a hypertoniásoknál nagyobb intima-media vastagságot észleltünk ($0,046 \pm 0,01$ vs. $0,054 \pm 0,01$; $p<0,001$) (**15. ábra**).

19. ábra: Lányok nitrogén-monoxid szintjének vizsgálata.

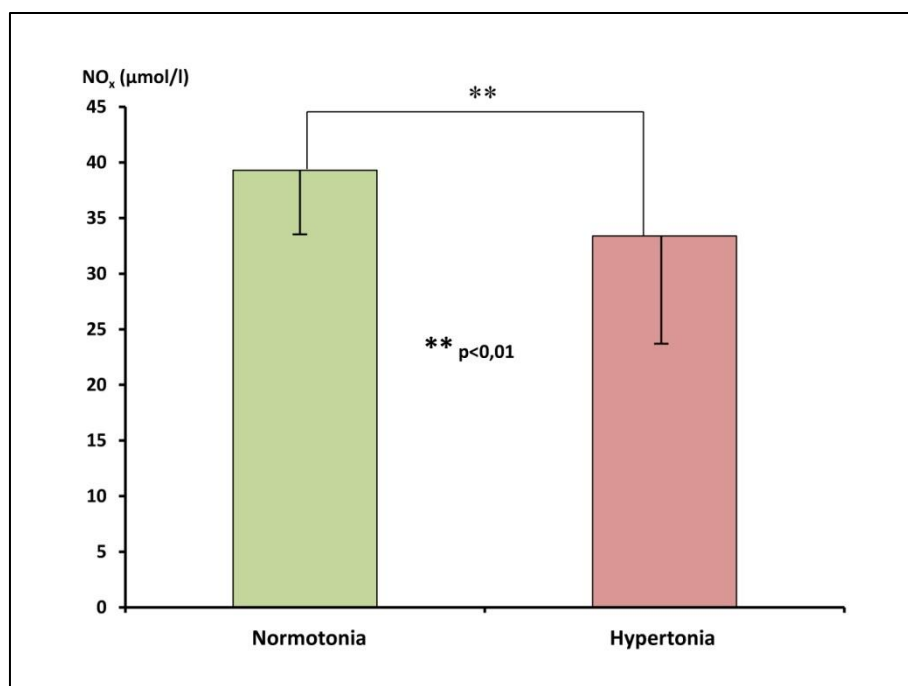


Ötvennyolc hypertoniás serdülő fiú adatait vetettük összes 30 normotoniás fiatal fiú eredményével. Az antropometriai adatokat, a vérnyomásértékek átlagait, a laboreredményeket, a célszerv-károsodásokra utaló eltéréseket a **25. táblázat** mutatja. A hypertoniás fiúk testtömege szignifikánsan meghaladta a normotoniás társaikét ($p<0,001$). A testmagasságban nem volt különbség, ugyanakkor a BMI szintén számottevően meghaladta a normotoniásokét ($p<0,001$). A vérnyomás átlagok alapján a két csoport nagymértékben elkülönült, a hypertoniás fiúk eseti vérnyomása 31/14 Hgmm-rel haladta meg a normotoniás csoportét. A hypertoniás fiúk éhomi vércukor szintje magasabb volt, mint a normotoniás kontrollcsoporté ($p<0,01$). Szemben a lányoknál észleltekkkel, a lipid paraméterekben nem volt különbség a két csoport között. A bal kamrai izomtömeg index és az arteria carotisok intima-media vastagsága tekintetében is szignifikáns eltérés volt a magasvérnyomás-betegségben szenvedő fiúknál a normotoniás kontrollhoz képest.

25. táblázat: Hypertoniás és normotoniás fiúk jellemzői.

A vizsgált változó	Normotonia	Hypertonia	p
Esetszám (n)	30	58	-
Életkor (év)	15,7 ± 0,5	16,5 ± 1,2	<0,01
Testmagasság (cm)	175,7 ± 5,6	179,4 ± 6,7	0,49
Testtömeg (kg)	68,3 ± 12,5	76,3 ± 14,8	<0,001
Testtömeg index (kg/m ²)	20,7 ± 2,9	22,9 ± 3,9	<0,001
Systolés vérnyomás (Hgmm)	117,7 ± 9,8	148,1 ± 5,9	<0,001
Diastolés vérnyomás (Hgmm)	69,2 ± 12,4	82,9 ± 6,5	<0,001
Glükóz (mmol/l)	4,9 ± 0,5	5,6 ± 0,6	<0,001
Urea (mmol/l)	4,8 ± 1,0	5,2 ± 1,0	0,08
Kreatinin (μmol/l)	79,5 ± 7,6	94,0 ± 11,9	<0,001
Triglicerid (mmol/l)	1,05 ± 0,8	1,05 ± 0,6	0,7
Koleszterin (mmol/l)	3,8 ± 0,7	3,9 ± 0,7	0,26
HDL- koleszterin (mmol/l)	1,3 ± 0,3	1,3 ± 0,3	0,49
LDL- koleszterin (mmol/l)	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,7	0,31
Bal kamrai izomtömeg index (g/m ^{2,7})	1,4x10 ⁻⁴ ± 4,7x10 ⁻⁵	1,8x10 ⁻⁴ ± 5,4x10 ⁻⁵	0,01
Intima-media vastagság (cm)	0,049 ± 0,01	0,056 ± 0,01	0,008

A hypertoniás fiúknál a vasodilatációban szerepet játszó nitrogén-monoxid szint csökkent (39,3±7,4 μmol/l vs. 33,4±23,4 μmol/l; p< 0,01) (**21. ábra**).

21. ábra: Fiúk nitrogén-monoxid szintjének vizsgálata.

IV.4. A SERDÜLŐKORI HYPERTONIA DIAGNÓZISÁNAK MEGERŐSÍTÉSE ABPM-MEL

A hypertonia diagnózisának megerősítésére 24 órás ambuláns vérnyomás-monitorozást végeztünk. Eredményeinket a serdülőkori ambuláns vérnyomás-monitorozás nemzetközi ajánlásában szereplő 95 percentilis értékekhez viszonyítva elemeztük (76).

A vérnyomásértékeket (24 órás, nappali és éjszakai vérnyomásátlag) a **26. táblázat**, a származtatott paramétereket a **27. táblázat** mutatja be. A fiúk 24 órás, illetve nappali és éjszakai systolés vérnyomásátlagai - hasonlóan az eseti vérnyomásmérés eredményeihez - jelentősen magasabbak voltak, míg a diastolés vérnyomás a két nem között lényegesen sem a 24 órás, sem a nappali, illetve éjszakai órákban nem különbözött.

26. táblázat: Primer hypertoniás serdülők vérnyomás-monitorozásának eredményei.

A vizsgált változó	Összes	Fiú	Lány	p (fiú-lány)
Esetszám	120	64	56	-
24 órás systolés átlag (Hgmm)	128,8±9,7	132,4±8,5	124,7±9,3	<0,001
24 órás diastolés átlag (Hgmm)	69,9±6,6	68,9±6,6	71,1±6,3	0,073
Nappali systolés átlag (Hgmm)	135,1±9,9	138,9±8,7	130,7±9,5	<0,001
Nappali diastolés átlag (Hgmm)	75,6±7,1	74,6±7,3	76,7±6,6	0,112
Éjszakai systolés átlag (Hgmm)	116,4±11,1	119,8±9,7	112,5±11,4	<0,001
Éjszakai diastolés átlag (Hgmm)	58,7±7,4	57,8±7,0	59,7±7,8	0,182

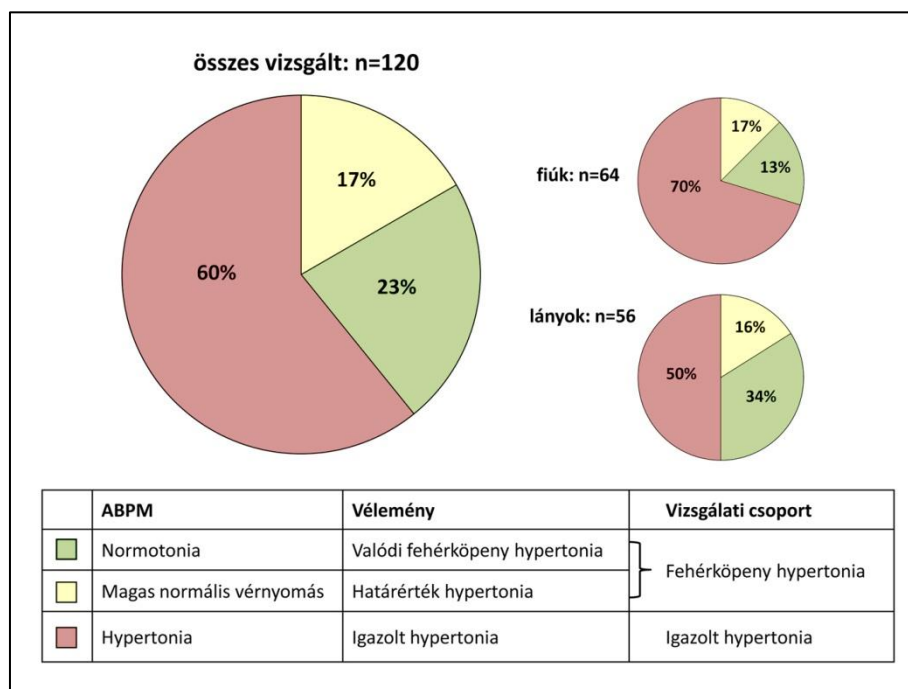
A vérnyomás napszaki ingadozása mindkét nem esetén megtartott volt, a systolés diurnális index meghaladta a 10%-ot, az éjszakai diastolés vérnyomás csökkenése több mint 20% volt. A diurnális index értéke a két nemben megegyezett. A hypertoniás időindex (az emelkedett vérnyomású periódus mértéke) és a hyperbariás impact (a nyomásterhelés mértéke) valamennyi esetben (24 órás, nappali, éjszakai) egyértelműen emelkedett volt a systolés érték vonatkozásában, míg a diastolés értéknél közel normálisnak bizonyult. A fiúk systolés hypertoniás időindexe és hyperbariás impactja jelentősen meghaladta a lányokét. A diastolés vérnyomás vizsgált paraméterei a két nemben nem különböztek (**27. táblázat**).

27. táblázat: A vérnyomás-monitorozás származtatott paramétereit.

A vizsgált változó	Összes	Fiú	Lány	p (fiú-lány)
Esetszám	120	64	56	-
Systolés diurnális index (%)	13,0±6,0	13,0±5,6	13,1±6,5	0,906
Diastolés diurnális index (%)	21,2±8,1	21,5±8,1	20,9±6,8	0,694
24 órás, systolés HTI (%)	35,1±23,9	44,2±21,4	24,7±22,4	<0,001
24 órás, diastolés HTI (%)	8,6±9,0	7,9±8,3	9,6±9,7	0,326
24 órás, systolés HBI (Hgmmxh)	107,0±102,9	139,6±104,6	69,7±87,9	<0,001
24 órás, diastolés HBI (Hgmmxh)	15,4±19,0	14,5±19,0	16,5±19,1	0,571
Nappali, systolés HTI (%)	33,9±24,6	42,3±23,6	24,4±22,2	<0,001
Nappali, diastolés HTI (%)	11,4±12,0	10,8±11,6	12,2±12,4	0,522
Nappali, systolés HBI (Hgmmxh)	105,6±106,1	137,6±112,5	69,1±85,6	<0,001
Nappali, diastolés HBI (Hgmmxh)	21,3±26,7	20,8±27,8	21,9±25,5	0,813
Éjszakai, systolés HTI (%)	37,8±29,7	46,1±26,5	27,9±30,6	0,006
Éjszakai, diastolés HTI (%)	3,3±7,8	2,0±4,5	4,9±10,3	0,385
Éjszakai, systolés HBI (Hgmmxh)	109,1±123,8	136,1±122,8	77,1±118,3	0,008
Éjszakai, diastolés HBI (Hgmmxh)	4,5±13,6	2,1±5,2	7,3±19,0	0,037

Rövidítések: HTI = hypertóniás időindex; HBI = hyperbariás impact

ABPM eredményeinket az aktuális ajánlás alapján (76), a módszerek fejezetben részletezettek szerint értékeltük. Az ismételt eseti vérnyomásmérések alapján hypertóniásnak véleményezettek 60,8%-ában (73 fő – 45 fiú, 28 lány) sikerült egyértelműen megerősítenünk a magasvérnyomás-betegség diagnózisát, melyet igazolt vagy manifeszt hypertóniaként definiáltunk. További 16,7% esetén (20 fő – 11 fiú, 9 lány) határérték-hypertóniát észleltünk. A konzekvensen emelkedett eseti vérnyomású fiatalok 22,5%-ában (27 fő – 8 fiú, 19 lány) az ABPM vizsgálat normális eredményt mutatott, náluk valódi fehérvörmény hypertónia állt fenn. A lányok felénél sikerült egyértelműen alátámasztani a hypertónia diagnózisát, 16%-ban határérték hypertóniát igazoltunk, míg minden harmadik lány esetében valódi fehérvörmény-hypertóniát véleményeztünk **(21. ábra)**. A további vizsgálatokban a „határérték hypertóniás” és a „valódi fehérvörmény hypertóniás” csoportot összevontan „fehérvörmény hypertóniás” megnevezés alatt elemeztük.

21. ábra: Az eseti mérések alapján diagnosztizált hypertonia igazolása ABPM-mel.

A debreceni 15-18 éves korosztályban az izolált systolés hypertonia gyakorisága volt a legnagyobb. Az ABPM-mel igazolt hypertoniás serdülők 61,6%-ában (45 fő) izolált systolés hypertonia áll fent, míg az esetek egyharmadában (25 fő) igazoltunk systolo-diastolés magasvérnyomás-betegséget. Izolált diastolés hypertonia mindössze 3 főnél volt. Míg a fiúknál az izolált systolés hypertonia közel háromszor gyakoribb volt, mint a systolo-diastolés magasvérnyomás-betegség, addig lányoknál a két csoport előfordulási gyakorisága megegyezett (**28. táblázat**).

28. táblázat: A hypertonia jellege ABPM-mel igazolt magasvérnyomás-betegség esetén.

Az ABPM eredménye	Összes		Fiú		Lány	
Esetszám	73		45		28	
	n	%	n	%	n	%
Izolált systolés hypertonia	45	61,6	32	71,1	13	46,4
Systolo-diastolés hypertonia	25	34,3	12	26,7	13	46,4
Izolált diastolés hypertonia	3	4,1	1	2,2	2	7,2

IV.5. AZ ABPM ALAPJÁN IGAZOLT HYPERTONIÁSOK TOVÁBBI VIZSGÁLATA

IV.5.1. Klinikai, laboratóriumi jellemzők

Az ABPM-mel megerősített 73 hypertoniás (igazolt vagy manifeszt hypertonia) fiatal további vizsgálata során 67 esetében állt rendelkezésre valamennyi adat. Eredményeiket a 60 vizsgált egészséges közül azon 58 fiatal adataival vetettük össze, akiknél valamennyi vizsgálat elvégzésére szintén lehetőségünk nyílt. A legfontosabb klinikai és laboratóriumi jellemzőket a **29. táblázat**ban foglaltuk össze.

29. táblázat: A vizsgált személyek legfontosabb klinikai, laboratóriumi jellemzői.

	Normotonia	Igazolt hypertonia	p
Esetszám	58	67	-
Nem (lány/fiú)	29/29	28/39	NS
Életkor (év)	16,8 ± 0,7	16,5 ± 1,1	0,12
Testmagasság (cm)	170,7 ± 7,6	174,5 ± 8,9	0,01
Testtömeg (kg)	62,0 ± 12,2	74,8 ± 16,9	< 0,001
Testtömeg index (kg/m ²)	20,2 ± 2,6	23,4 ± 4,4	< 0,001
Systolés vérnyomás (Hgmm)	115,1 ± 10,1	143,8 ± 10,7	< 0,001
Diastolés vérnyomás (Hgmm)	66,6 ± 8,9	82,8 ± 6,2	< 0,001
Artériás középnyomás (Hgmm)	82,8 ± 8,2	103,0 ± 6,2	< 0,001
Glükóz (mmol/l)	4,7 ± 0,6	5,6 ± 1,5	< 0,001
Koleszterin (mmol/l)	3,9 ± 0,6	4,3 ± 0,9	0,01
Triglicerid (mmol/l)	0,9 ± 0,7	1,1 ± 0,7	0,22
HDL-koleszterin (mmol/l)	1,4 ± 0,4	1,4 ± 0,3	0,39
LDL-koleszterin (mmol/l)	2,1 ± 0,5	2,4 ± 0,7	0,01

A hypertoniás és a normotoniás fiatalok átlagos életkora, illetve a két csoportban a nemek megoszlása között nem volt szignifikáns különbség. A magasvérnyomás-betegségben szenvedők testmagassága 4 cm-rel, testtömege 13 kg-mal, és ennek megfelelően a testtömeg-index is több mint 3 kg/m²-rel meghaladta a kontrollcsoportét. A hypertoniások vérnyomása 29/16 Hgmm-rel volt magasabb a normotoniásokénál, az artériás középnyomások különbsége 20 Hgmm volt.

A rizikófaktorok elemzése során megállapítottuk, hogy a hypertoniások esetén a éhomi vércukor szint szignifikánsan magasabb volt ($p < 0,001$), bár mindkét csoport átlagos

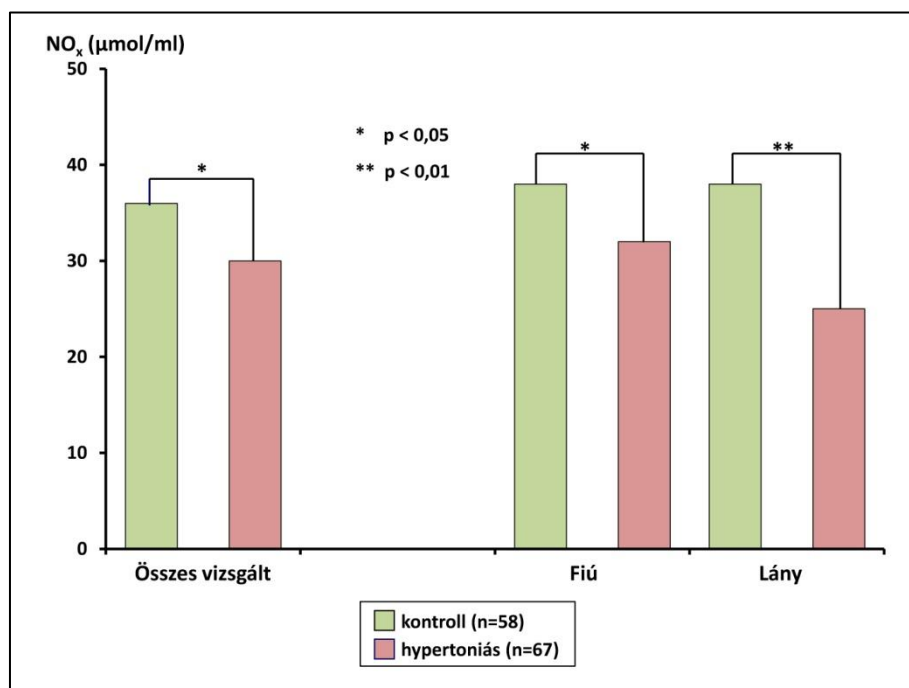
értéke a normál tartományba esett. Hasonló különbséget találtunk a lipid paraméterek vizsgálata során is: az össz-koleszterin és az LDL-koleszterin szint szignifikánsan magasabb volt a serdülőkori magasvérnyomás-betegség esetén (mindkét esetben $p < 0,01$). A HDL-koleszterin és a triglicerid vonatkozásában a két csoport között számottevő különbséget nem észleltünk.

IV.5.2. Nitrogén-monoxid, endothelin-1 és kapcsolatuk a vérnyomással

Az ABPM-mel igazolt hypertóniásoknál és a normotóniás kontrolloknál meghatároztuk az endothel funkció szempontjából alapvető jelentőségű nitrogén-monoxid és endothelin-1 szinteket.

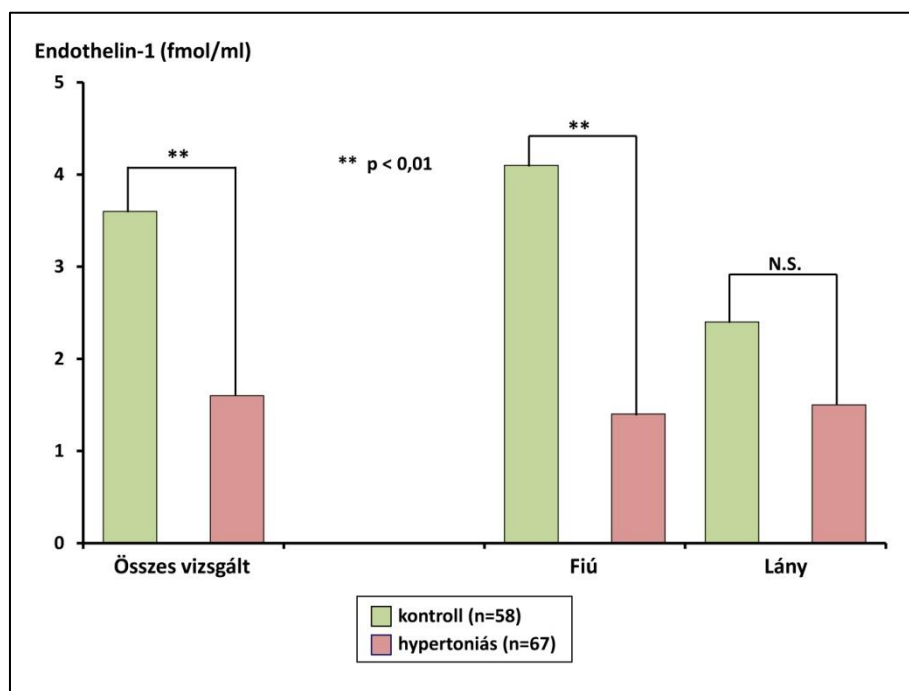
A hypertóniás fiatalok nitrogén monoxid szintje alacsonyabb volt, mint a normális vérnyomású kontrollcsoport hasonló értéke ($27,7 \pm 13,7 \mu\text{mol/ml}$ vs. $35,8 \pm 7,0 \mu\text{mol/ml}$; $p < 0,05$). A különbség nemek szerinti bontásban is észlelhető (fiúk: $p < 0,05$; lányok: $p < 0,01$). (22. ábra).

22. ábra: Az ABPM-mel igazolt hypertóniás serdülők és a normotóniás fiatalok nitrogén monoxid szintje.



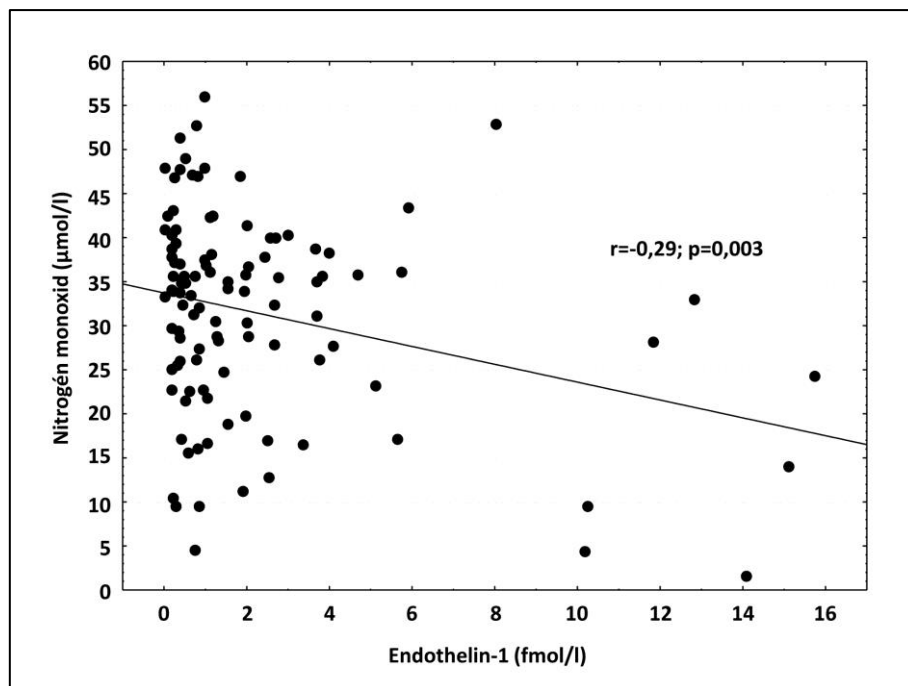
Az ABPM-mel igazolt magasvérnyomás-betegségben szenvedő serdülők szérumban endothelin-1 szintje szignifikánsan meghaladta a normotóniásokét ($3,1 \pm 3,9$ vs. $1,1 \pm 1,1$; $p < 0,01$). A fiúk alcsoportját külön elemezve hasonló különbséget észleltünk ($p < 0,01$), míg a lányok vonatkozásában nem találtunk statisztikailag kimutatható eltérést (**23. ábra**).

23. ábra: Az ABPM-mel igazolt hypertóniás és a normotóniás fiatalok endothelin-1 szintje.



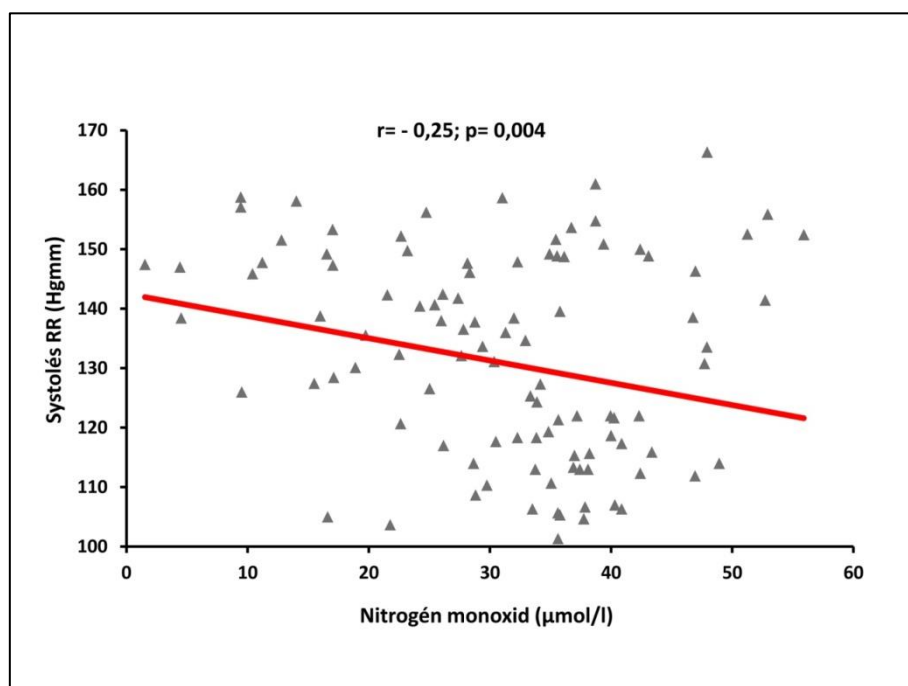
A vizsgált populáció egészében (hypertóniás + normotóniás serdülők) megvizsgáltuk, hogy van-e összefüggés a plazma NO_x és ET-1 koncentrációi között. A két paraméter között szignifikáns negatív korrelációt észleltünk. Amennyiben magasabb volt az adott fiatal plazma ET-1 koncentrációja, akkor alacsonyabb NO_x szint társult hozzá ($r = -0,29$; $p = 0,003$). Az összefüggést a **24. ábrán** mutatjuk be.

24. ábra: A plazma endothelin-1 és nitrogén-monoxid koncentrációja közötti összefüggés.

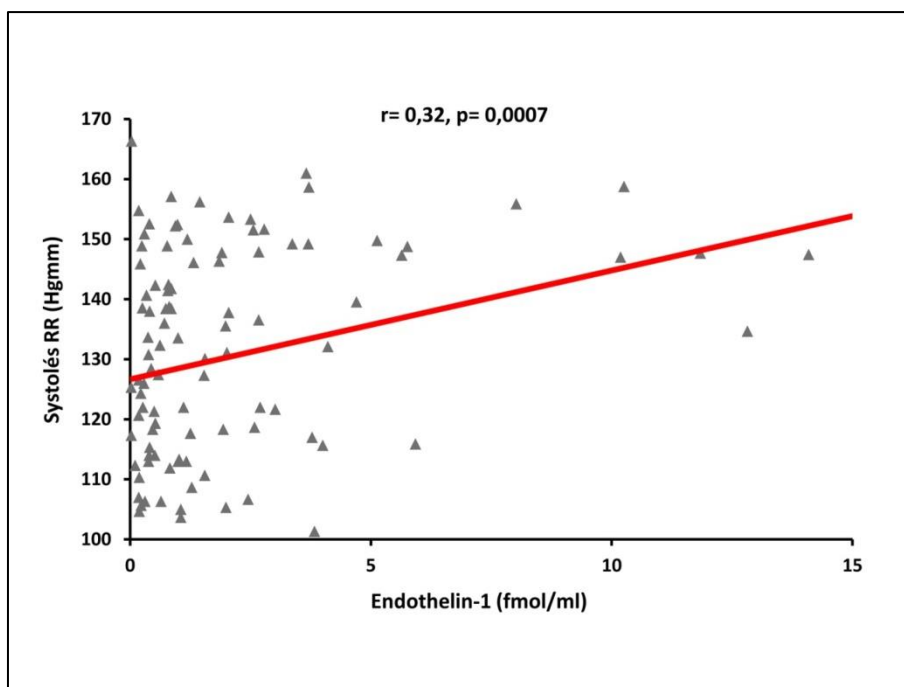


Az adatok további elemzése során arra kerestük a választ, hogy kimutatható-e összefüggés a plazma NO_x és ET-1 koncentrációja illetve a vérnyomásértékek között. A systolés vérnyomásérték és a NO_x valamint az ET-1 közötti korrelációkat a **25.** és a **26. ábra** szemlélteti. A diastolés és az artériás középnyomás illetve az endothel funkciót jellemző paraméterek közötti kapcsolatot a **30. táblázatban** mutatjuk be.

25. ábra: A nitrogén-monoxid szint és a systolés vérnyomás közötti összefüggés.



26. ábra: Az endothelin-1 szint és a systolés vérnyomás közötti összefüggés.



30. táblázat: A plazma NO_x és ET-1 koncentrációi és a diastolés vérnyomás illetve az artériás középnyomás közötti összefüggés.

	NO _x	Endothelin-1
Diastolés vérnyomás	$r = -0,22, p = 0,01$	$r = 0,18, p = 0,06$
Artériás középnyomás	$r = -0,25, p = 0,004$	$r = 0,24, p = 0,01$

A plazma NO_x koncentrációja és a vérnyomásértékek között szignifikáns negatív korreláció áll fenn: minél alacsonyabb az NO_x szint, annál magasabb a vérnyomásérték. Ezzel szemben a plazma ET-1 koncentrációja és a vérnyomás között pozitív összefüggést sikerült igazolni: az ET-1 koncentrációjának emelkedésekor a vérnyomásértékek növekedése volt megfigyelhető. A systolés vérnyomásérték mind a NO_x, mind az ET-1 esetén szorosabb korrelációt mutatott, mint a diastolés tenzió.

IV.5.3. Cél szerv-károsodások vizsgálata

A cél szerv-károsodások vizsgálata során - hasonlóan ahhoz, mint amit korábban a 120 eseti mérés alapján hypertóniás és a normotóniás kontrollcsoport összevetése során tapasztaltunk és korábban részleteztünk - a 67 manifest hypertóniás bal kamrai izomtömeg

indexe és az arteria carotis felett mért intima-media vastagsága meghaladta a normális vérnyomású fiataloknál észlelt értékeket (**31. táblázat**).

31. táblázat: A célszerv-károsodások és a hypertonia kapcsolata.

	Normotonia	Hypertonia	p
Esetszám	58	67	-
Bal kamrai izomtömeg index (g/m ²)	91,1 ± 25,2	107,0 ± 32,4	< 0,001
Intima-media vastagság (cm)	0,048 ± 0,01	0,054 ± 0,01	< 0,001

IV.5.3.a. Bal kamrai izomtömeg index, intima-media vastagság és befolyásoló tényezői

A hypertonia leggyakoribb célszerv-károsodásai közül kiemelkedő jelentőséggel bír a bal kamra hypertrophia jellemzője, a bal kamrai izomtömeg index és az arteria carotis communis felett mért intima-media vastagság. Regressziós analízis segítségével elemeztük, hogy a serdülők antropometriai jellemzői, vérnyomásértékei, anyagcsere paraméterei milyen hatással vannak a célszerv-károsodásokra. Eredményeinket a **32. táblázatban** mutatjuk be.

32. táblázat: Az intima-media vastagság és a bal kamrai izomtömeg index illetve a klinikai jellemzők és a laboratóriumi paraméterek közötti összefüggés.

Paraméter	LVMI	IMT
Életkor (év)	r=0,11, p=0,1	r=0,06, p=0,46
Testmagasság (cm)	r=0,30, p=0,005	r=0,18, p=0,03
Testtömeg (kg)	r=0,17, p=0,04	r=0,24, p=0,006
BMI (kg/m ²)	r=0,15, p=0,19	r=0,18, p=0,04
Systolés vérnyomás (Hgmm)	r=0,39, p<0,001	r=0,26, p=0,002
Diastolés vérnyomás (Hgmm)	r=0,15, p=0,09	r=0,12, p=0,16
Artériás középnyomás (Hgmm)	r=0,24, p=0,006	r=0,24, p=0,005
Glükóz (mmol/l)	r=0,03, p=0,73	r=0,04, p=0,65
Koleszterin (mmol/l)	r=0,1, p=0,23	r=0,04, p=0,62
Triglicerid (mmol/l)	r=0,09, p=0,27	r=0,11, p=0,18
HDL-koleszterin (mmol/l)	r=0,20, p=0,02	r=0,14, p=0,11
LDL-koleszterin (mmol/l)	r=0,06, p=0,48	r=0,03, p=0,70

A táblázatban a regressziós analízis r és p értékei láthatók.

A 15-18 éves fiatalok vizsgálata során a serdülő aktuális életkora nem befolyásolta a LVMI-et és az IMT-t. Az antropometriai paraméterek közül mind a testmagasság, mind a testtömeg szignifikáns szerepet játszott a LVMI és az IMT meghatározásában. Érdekes módon a testmagasság a LVMI ($r=0,30$, $p=0,005$), a testtömeg az IMT ($r=0,24$, $p=0,006$) szempontjából bizonyult jelentősebb tényezőnek. Mindkét általunk vizsgált célszerv-károsodásra jellemző paraméter a systolés vérnyomásértékkel mutatta a legszorosabb korrelációt (LVMI: $r=0,39$, $p<0,001$; IMT: $r=0,26$, $p=0,002$). Bár a diastolés vérnyomásértékekkel nem mutatott összefüggést, az artériás középnyomás mind a bal kamrai izomtömeg indexben ($r=0,24$, $p=0,006$), mind az intima-media vastagságban ($r=0,24$, $p=0,005$) szignifikáns szerepet játszott. Az anyagcsere paramétereinek elemzése során sem az éhomi szérum glükóz, sem a különböző lipid paraméterek nem mutattak kapcsolatot az LVMI és az IMT értékeivel.

Külön elemeztük, hogy az endothel diszfunkció kialakulásában jelentős szerepet betöltő tényezők (NO_x és ET-1) játszanak-e szerepet a fent említett célszerv-károsodások (LVMI és IMT) kialakulásában (**33. táblázat**).

33. táblázat: A nitrogén monoxid (NO_x) és az endothelin-1 (ET-1) valamint a bal kamrai izomtömeg index (LVMI) és az intima-media vastagság (IMT) közötti összefüggés vizsgálata.

Paraméter	LVMI	IMT
NO_x	$r=0,05$, $p=0,55$	$r=0,11$, $p=0,20$
ET-1	$r=0,08$, $p=0,37$	$r=0,26$, $p=0,006$

A táblázatban a regressziós analízis r és p értékei láthatók.

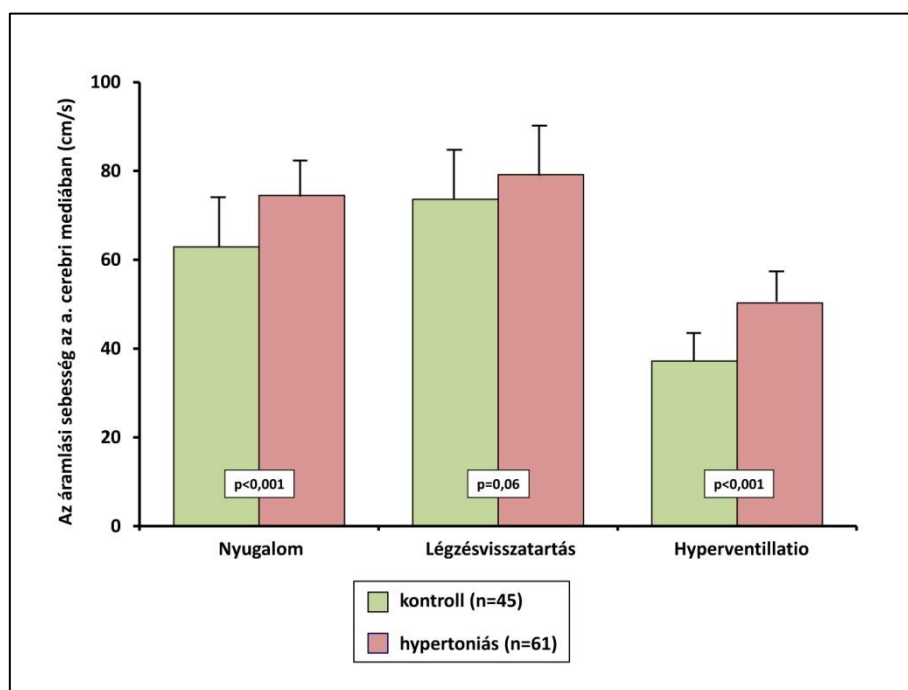
Eredményeink közül kiemelendő, hogy a szérum endothelin szint és az a. carotis communis intima-media vastagsága között szignifikáns pozitív korreláció észlelhető. Ilyen kapcsolatot a LVMI esetén kimutatni nem sikerült. Ugyancsak nem észleltünk statisztikailag számottevő kapcsolatot az NO_x és a fent említett célszerv-károsodásokra jellemző paraméterek között.

IV.5.3.b. Arteria cerebri media vérátáramlási sebessége

A normotoniás kontroll csoport és az ABPM-mel igazolt hypertóniások nyugalmi, a cerebri media vérátáramlási átlagsebességének vizsgálatát követően a provokációs tesztekre

(légzésvisszatartás, hyperventillatio) bekövetkező vérátáramlási sebességeket elemeztük. Eredményeinket a **27. ábrán** mutatjuk be. Transcranialis Doppler segítségével az arteria cerebri mediában mért nyugalmi áramlási sebesség a hypertóniás fiatalokon meghaladta a normotóniásoknál észlelt értéket ($74,5 \pm 22,4$ vs. $62,9 \pm 15,7$; $p < 0,001$). Látható, hogy hypercapnia (légzésvisszatartásos teszt) hatására mind a hypertóniás, mind a normotóniás csoportban növekedett az áramlási sebesség ($79,2 \pm 24,7$ vs. $73,6 \pm 21,3$; $p = 0,06$), míg a hyperventillatio kapcsán kialakuló hypocapnia mindkét csoportban az a. cerebri media áramlási sebességének csökkenését eredményezte ($50,4 \pm 19,9$ vs. $37,2 \pm 9,6$; $p < 0,001$).

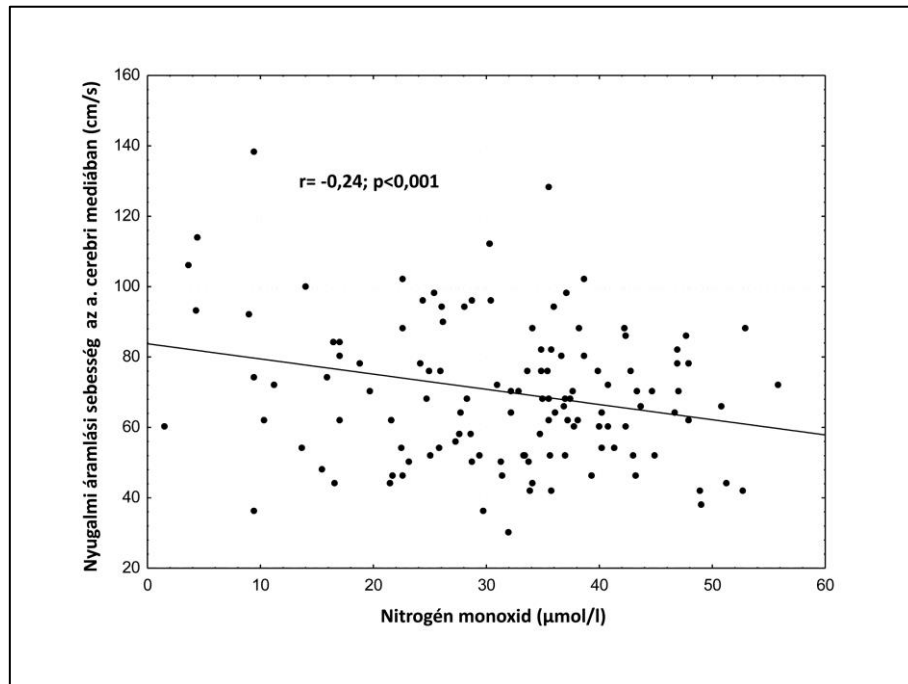
27. ábra Az arteria cerebri mediában észlelt áramlási átlagsebesség nyugalomban, légzésvisszatartás, valamint hyperventillatio után.



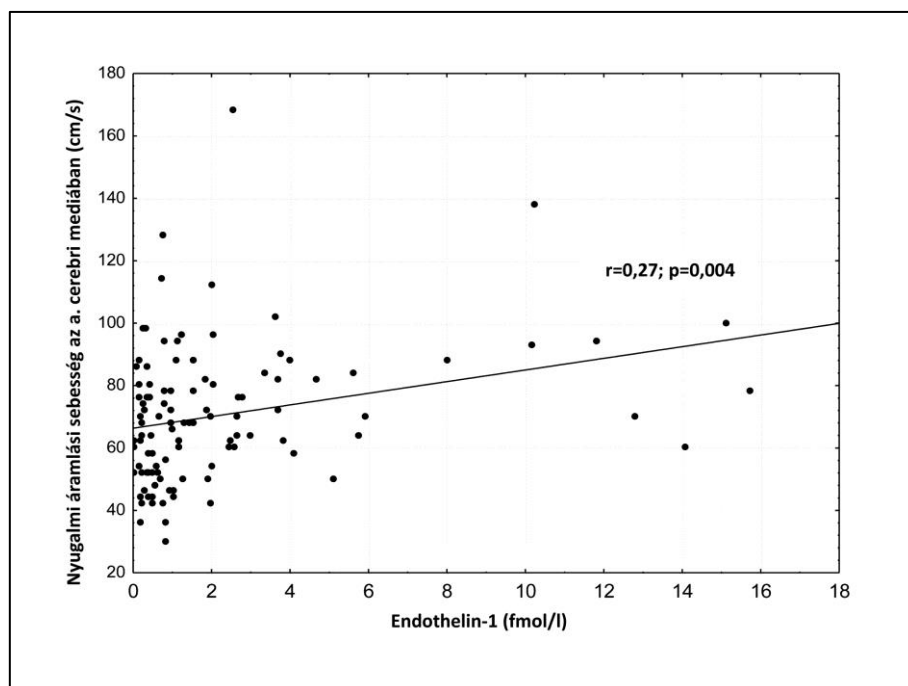
IV.5.3.c. Endotheliális faktorok és a cerebrális vérátáramlás közötti kapcsolat

A hypertóniás és a normotóniás serdülők NO_x és ET-1 koncentrációit illetve a transcranialis Doppler segítségével észlelt arteria cerebri media nyugalmi vérátáramlási sebességét hasonlítottuk össze. A plazma NO_x szintje és az arteria cerebri media nyugalmi áramlási sebessége között szignifikáns negatív korrelációt észleltünk ($r = -0,24$; $p < 0,001$) (**28. ábra**). Ugyanakkor a szérum ET-1 szint a nyugalmi cerebrális áramlási sebességgel szignifikáns pozitív korrelációt mutatott ($r = 0,27$, $p = 0,004$) (**29. ábra**).

28. ábra. Az arteria cerebri mediában mért áramlási sebesség és a plazma NO_x koncentrációi közötti összefüggés.



29. ábra. Az arteria cerebri mediában mért nyugalmi áramlási sebesség és a plazma ET-1 koncentrációi közötti összefüggés.



IV.6. A SERDÜLŐKORI FEHÉRKÖPENY HYPERTONIA JELENTŐSÉGE

IV.6.1. Az ABPM eredményei

Mint ahogy korábban részleteztük a 120, eseti mérések alapján hypertoniás fiatalnál 24 órás vérnyomás-monitorozás alapján elkülönítettük a manifeszt valamint a fehérvköpeny hypertoniát (mely utóbbi csoport a határérték hypertoniások és a valódi fehérvköpeny hypertoniások együttesét jelentette). A fiatalok 61%-ánál (73 fő) az ambuláns vérnyomás-monitorozás megerősítette az eseti mérések eredményét, míg 39%-ban (47 fő) fehérvköpeny hypertoniát igazoltunk. Az ABPM-mel igazolt serdülőkori hypertonia fiúknál volt gyakoribb (44 fiú, 29 lány), míg a fehérvköpeny hypertonia lányoknál fordult elő több esetben (28 lány, 19 fiú).

A két csoport között az ABPM eredményei alapján szignifikáns különbséget észleltünk: a manifeszt hypertoniások systolés vérnyomása (mind a 24 órás, mind a nappali, mind az éjszakai érték) 5-6 Hgmm-rel meghaladta a fehérvköpeny hypertoniásokét ($p < 0,01$). Ugyanakkor a két csoport között a 24 órás, a nappali és az éjszakai diastolés vérnyomásátlag nem különbözött. A két csoport pulzusszámai is megegyeztek (**34.A., B. és C. táblázat**). A mért értékekhez hasonlóan a származtatott paraméterek is hasonló különbséget mutattak. A systolés vérnyomásban mind a hypertoniás időindex, mind a hyperbariás impact vonatkozásában szignifikáns különbséget észleltünk, míg a diastolés vérnyomás hasonló paraméterei megegyeztek.

34.A. táblázat: Az eseti mérések alapján hypertoniás fiatalok további csoportosítása az ABPM adatok alapján: 24-órás eredmények.

24 órás átlag	Fehérvköpeny hypertonia	Manifeszt hypertonia	p
Systolés vérnyomás (Hgmm)	125,2 ± 9,3	130,8 ± 9,5	< 0,01
Diastolés vérnyomás (Hgmm)	69,1 ± 6,9	70,2 ± 6,4	0,37
Szívfrekvencia (1/min)	78,7 ± 10,9	78,5 ± 9,4	0,94
Systolés HI (%)	27,1 ± 20,1	39,9 ± 25,1	< 0,01
Diastolés HI (%)	8,3 ± 9,9	8,6 ± 8,4	0,87
Systolés HBI (Hgmm x óra)	69,6 ± 70,9	129,6 ± 114,9	< 0,001
Diastolés HBI (Hgmm x óra)	15,9 ± 20,4	14,7 ± 18,1	0,73

34.B. táblázat: Az eseti mérések alapján hypertóniás fiatalok további csoportosítása az ABPM adatok alapján: nappali eredmények.

Nappali átlag	Fehérköpeny hypertonia	Manifeszt hypertonia	p
Systolés vérnyomás (Hgmm)	131,3 ± 9,1	137,2 ± 10,0	< 0,001
Diastolés vérnyomás (Hgmm)	74,4 ± 7,4	76,1 ± 6,8	0,22
Szívfrekvencia (1/min)	86,8 ± 13,2	86,6 ± 9,6	0,93
Systolés HI (%)	25,6 ± 20,6	39,1 ± 25,6	< 0,01
Diastolés HI (%)	10,8 ± 14,1	11,5 ± 10,5	0,77
Systolés HBI (Hgmm x óra)	69,9 ± 74,9	128,2 ± 117,3	< 0,001
Diastolés HBI (Hgmm x óra)	21,5 ± 28,7	20,7 ± 25,4	0,87

34.C. táblázat: Az eseti mérések alapján hypertóniás fiatalok további csoportosítása az ABPM adatok alapján: nappali eredmények.

Éjszakai átlag	Fehérköpeny hypertonia	Manifeszt hypertonia	p
Systolés vérnyomás (Hgmm)	112,3 ± 9,8	118,7 ± 11,1	< 0,001
Diastolés vérnyomás (Hgmm)	58,1 ± 7,9	58,8 ± 7,1	0,65
Szívfrekvencia (1/min)	62,7 ± 7,8	63,1 ± 10,4	0,83
Systolés HI (%)	27,1 ± 25,1	43,8 ± 31,0	< 0,01
Diastolés HI (%)	2,79 ± 6,3	3,6 ± 8,7	0,56
Systolés HBI (Hgmm x óra)	60,6 ± 73,4	138,1 ± 140,2	< 0,001
Diastolés HBI (Hgmm x óra)	4,5 ± 17,1	4,4 ± 10,8	0,94

IV.6.2. Rizikófaktorok és a pathomechanizmusban szerepet játszó tényezők

IV.6.2.a. Antropometriai jellemzők

A továbbiakban a 47 fehérköpeny hypertóniás (19 fiú és 28 lány) és a 73 manifeszt hypertóniás serdülő (44 fiú, 29 lány) eredményeit a korábban is bemutatott 59 fős normotóniás kontroll csoporttal (30 fiú, 29 lány) hasonlítottuk össze. A három csoport átlagos életkora hasonló volt (15,8±0,6 év vs. 16,3±1,1 év vs. 16,5±1,0 év; p=NS). A fehérköpeny hypertóniások BMI-je (21,8±3,25kg/m²) meghaladta a normotóniásokét (20,2±2,7 kg/m²; p=0,009), de alacsonyabb volt, mint az igazolt hypertóniásoknál észlelt érték (23,4±4,2 kg/m²; p=0,032). A hypertóniások BMI-je is szignifikánsan meghaladta a

normotoniásokét ($p < 0,001$). A fehérvérköpeny hypertonia és igazolt hypertonia esetén a túlsúly, illetve az elhízás jóval gyakoribb volt (**35. táblázat**).

35. táblázat: A tovább vizsgált fiatalok epidemiológiai jellemzői.

				t-teszt		
	Normotonia	Fehérvérköpeny hypertonia	Igazolt hypertonia	p1	p2	p3
	NT	WCH	HYP	NT vs WCH	NT vs HTN	WCH vs HYP
n	59	47	73			
Fiú / lány arány	30/29	19/28	44/29	<0,001	<0,001	<0,001
Életkor (év)	15,8 ± 0,6	16,3 ± 1,1	16,5 ± 1,0	NS	NS	NS
Magasság (cm)	169,0 ± 9,2	170,5 ± 9,9	174,2 ± 8,3	0,4219	0,0009	0,0291
Testtömeg (kg)	58,3 ± 11,5	64,1 ± 13,8	71,6 ± 15,5	0,0201	<0,0001	0,0080
BMI (kg/m ²)	20,2 ± 2,7	21,8 ± 3,5	23,4 ± 4,2	0,0091	<0,0001	0,0320
BMI < 25	55 (93,2%)	40 (85,1%)	50 (68,5%)			
BMI 25-30	3 (5,1%)	6 (12,8%)	17 (23,3%)			
BMI > 30	1 (1,7%)	1 (2,1%)	6 (8,2%)			

IV.6.2.b. Eseti vérnyomás-, vércukor- és vérzsír-értékek

Az ismételt rendelői systolés és diastolés vérnyomások átlaga mindkét hypertóniás csoportban jelentősen meghaladta a kontrollcsoportét. A későbbiekben – az ABPM alapján – a fehérvérköpeny és az igazolt hypertóniások vérnyomása között az ismételt eseti mérések során 6,5 Hgmm systolés vérnyomás különbséget észleltünk, mely különbség szignifikáns volt (138,3 ± 11,4 Hgmm vs. 144,8 ± 11,1 Hgmm; $p = 0,002$). A fehérvérköpeny és az igazolt hypertóniások eseti diastolés vérnyomásátlaga megegyezett (82,5 ± 11,0 Hgmm vs. 82,4 ± 8,3 Hgmm; $p = \text{NS}$).

A fehérvérköpeny hypertóniások éhomi vércukorszintje (5,4 ± 0,7 mmol/l) meghaladta a normotoniásokét (4,7 ± 0,7 mmol/l) és a manifeszt hypertóniásokéhoz hasonlított (5,6 ± 1,5 mmol/l). Hasonló különbséget észleltünk az össz-koleszterin és az LDL-koleszterin vizsgálata során is: a fehérvérköpeny hypertóniásoknál észlelt érték (össz-kol: 4,3 ± 0,7 mmol/l, LDL-kol: 2,4 ± 0,6 mmol/l) megegyezett az igazolt hypertóniásoknál észleltekkkel (össz-kol: 4,2 ± 0,8 mmol/l, LDL-kol: 2,4 ± 0,7 mmol/l), és egyértelműen meghaladta a normotóniás kontrollcsoport hasonló értékeit (össz-kol: 3,9 ± 0,6 mmol/l, LDL-kol: 2,1 ± 0,5 mmol/l). A

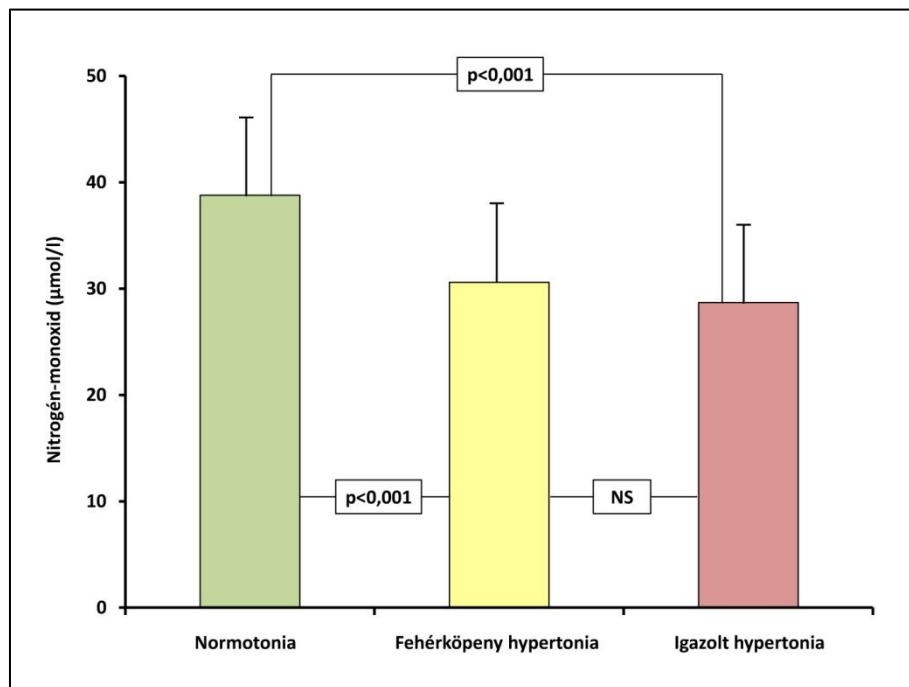
három csoport között a HDL-koleszterin és a triglicerid szintek vonatkozásában nem észleltünk különbséget (**36. táblázat**).

36. táblázat: Serdülőkori fehérvérnyomás hipertóniások eseti vérnyomás-, vércukor- és vérzsír-értékei.

	Normotonia	Fehérvérnyomás hipertonia	Igazolt hipertonia
Esetszám	59	47	73
Eseti systolés RR átlag (Hgmm)	114,9±10	138,3±11,4	144,8±11,1
Eseti diastolés RR átlag (Hgmm)	66,8±8,9	82,5±11,0	82,4±8,3
Éhomi vércukor (mmol/l)	4,7±0,7	5,4±0,7	5,6±1,5
Össz-koleszterin (mmol/l)	3,9±0,6	4,3±0,7	4,2±0,8
HDL-koleszterin (mmol/l)	1,5±0,2	1,5±0,2	1,4±0,3
LDL-koleszterin (mmol/l)	2,1±0,5	2,4±0,6	2,4±0,7
Triglicerid (mmol/l)	0,9±0,6	0,9±0,5	1,1±0,7

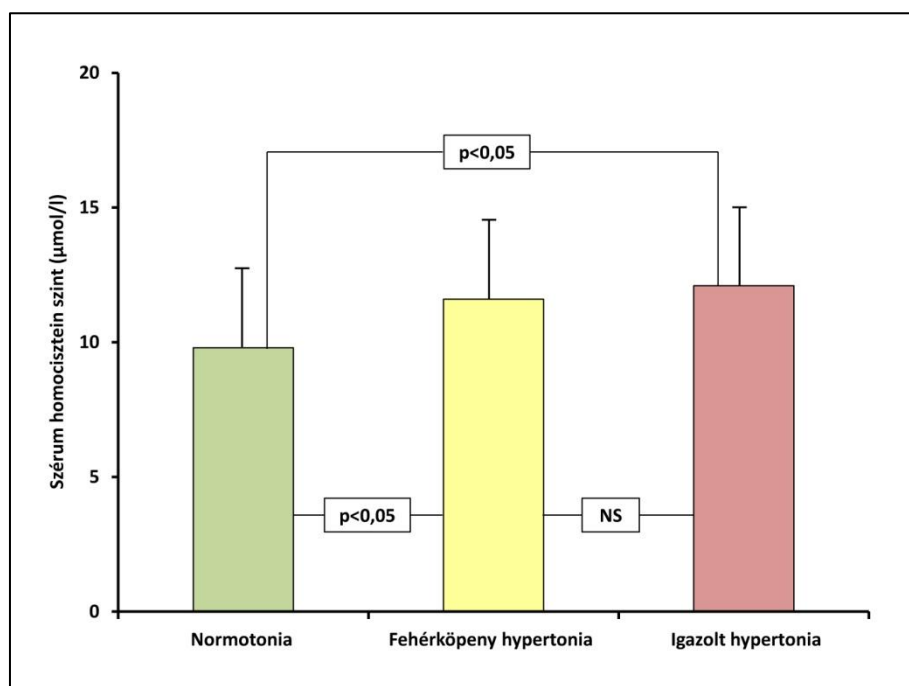
IV.6.2.c. A nitrogén-monoxid szint

A normotóniás serdülők nitrogén-monoxid szintjéhez ($38,8 \pm 7,9 \mu\text{mol/l}$) képest mind WCH ($30,6 \pm 11,0 \mu\text{mol/l}$), mind ABPM-mel igazolt hipertonia esetén ($28,7 \pm 22,4 \mu\text{mol/l}$) szignifikánsan alacsonyabb értékeket észleltünk (mindkét esetben $p < 0,001$). A manifest és fehérvérnyomás hipertóniások NO_x szintje között statisztikailag értékelhető különbség nem mutatkozott (**30. ábra**).

30. ábra: Normotoniások, fehérköpeny és manifeszt hypertoniások NOx szintje.

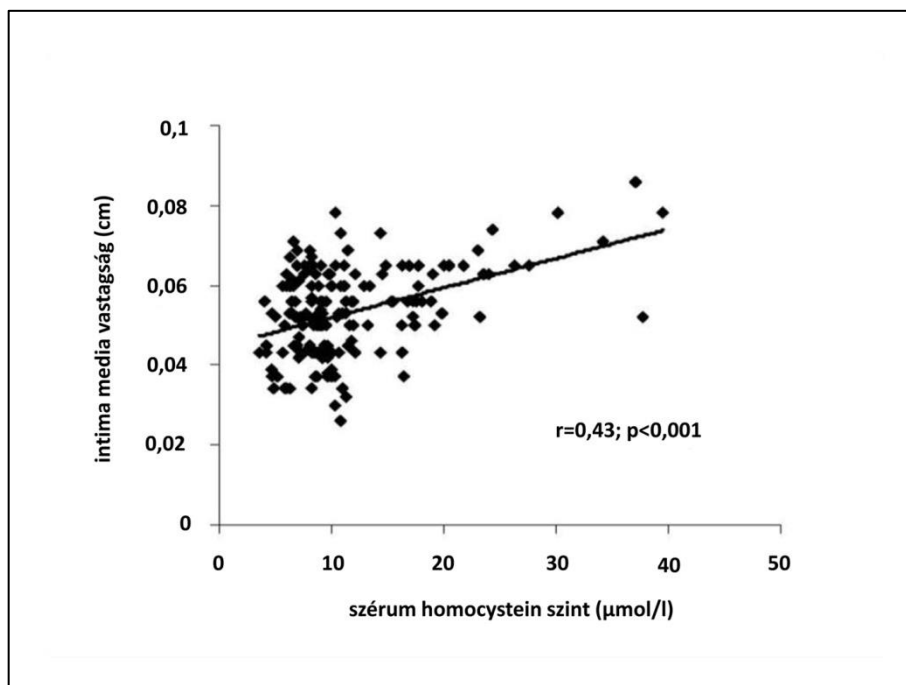
IV.6.2.d. Szérum homocystein szint és kapcsolata az IMT-vel és LVMI-vel

A normotoniás serdülők szérum homocystein szintjéhez ($9,8 \pm 3,1$ µmol/l) képest mind fehérköpeny hypertonia ($11,6 \pm 6,8$ µmol/l), mind manifeszt hypertonia ($12,1 \pm 7,0$ µmol/l) esetén magasabb értékeket észleltünk (NT vs WCH: $p = 0,02$; NT vs HYP: $p = 0,04$). Az utóbbi két csoport között nem találtunk eltérést a homocystein szintek vonatkozásában (**31. ábra**).

31. ábra: Normotoniás, fehérköpeny és manifeszt hypertoniás serdülők homocystein szintje.

A hypertóniás fiatalok szérumban homocystein szintje és az arteria carotis intima-media vastagsága között szignifikáns pozitív korrelációt észleltünk ($r=0,43$, $p<0,01$), míg a normotóniásoknál csak laza, tendenciaszerű, nem szignifikáns összefüggést találtunk ($r=0,2$; $p=0,06$). A manifest és fehérköpeny hypertóniások homocystein szintje és carotis intima-media vastagsága közötti kapcsolatot mutatja a **32. ábra**. A fehérköpeny hypertóniások esetén a szérumban homocystein szint és az arteria carotis intima-media vastagság közötti korrelációs koefficiens $0,56$ ($p<0,001$), míg manifest hypertónia esetén $0,36$ ($p=0,015$).

32. ábra. A hypertóniás fiatalok szérumban homocystein szintje és a carotis intima-media vastagsága közötti összefüggés.



A hypertóniások szérumban homocystein szintje és bal kamrai izomtömeg indexe között nem észleltünk korrelációt. A fehérköpeny hypertóniás és a manifest hypertóniás csoportot külön elemezve is hasonló eredményre jutottunk.

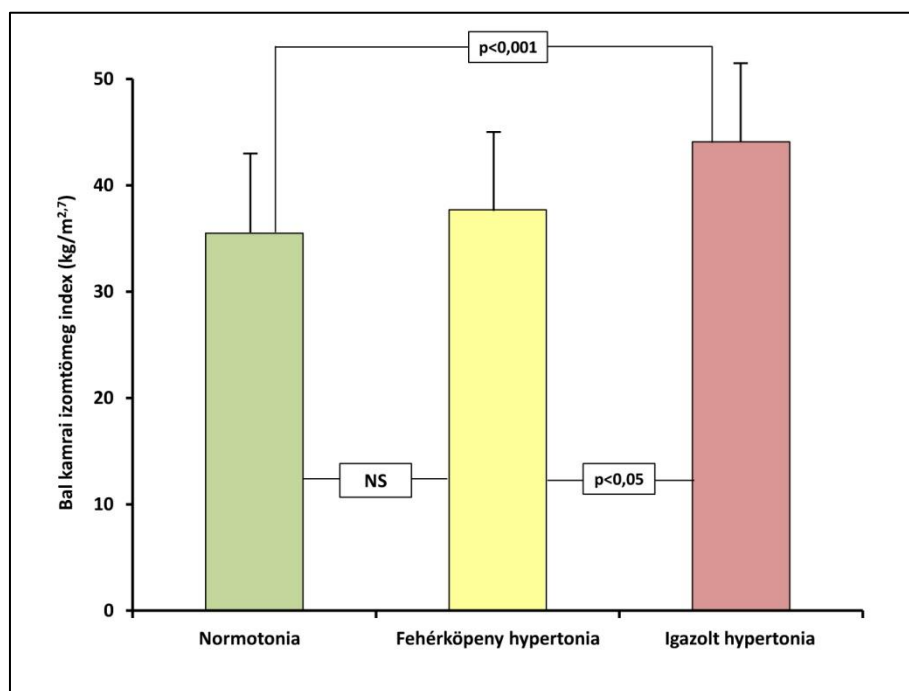
IV.6.3. Célszerv-károsodások

IV.6.3.a. Bal kamrai izomtömeg index

A bal kamrai izomtömeg index vizsgálata során a normotóniásokéhoz hasonlítottak a fehérköpeny hypertóniás fiatalok eredményei, a két csoport nem különbözött szignifikánsan egymástól ($35,5\pm10,3$ g/m^{2,7} vs $37,7\pm11,2$ g/m^{2,7}). Ugyanakkor az ABPM-mel

igazolt hypertóniások szívizomtömeg indexe ($44,2 \pm 14,1 \text{ g/m}^{2,7}$) szignifikánsan meghaladta mind a normotóniás, mind a fehérköpeny hypertóniás csoport eredményét ($p < 0,001$ illetve $p < 0,05$) (**33. ábra**).

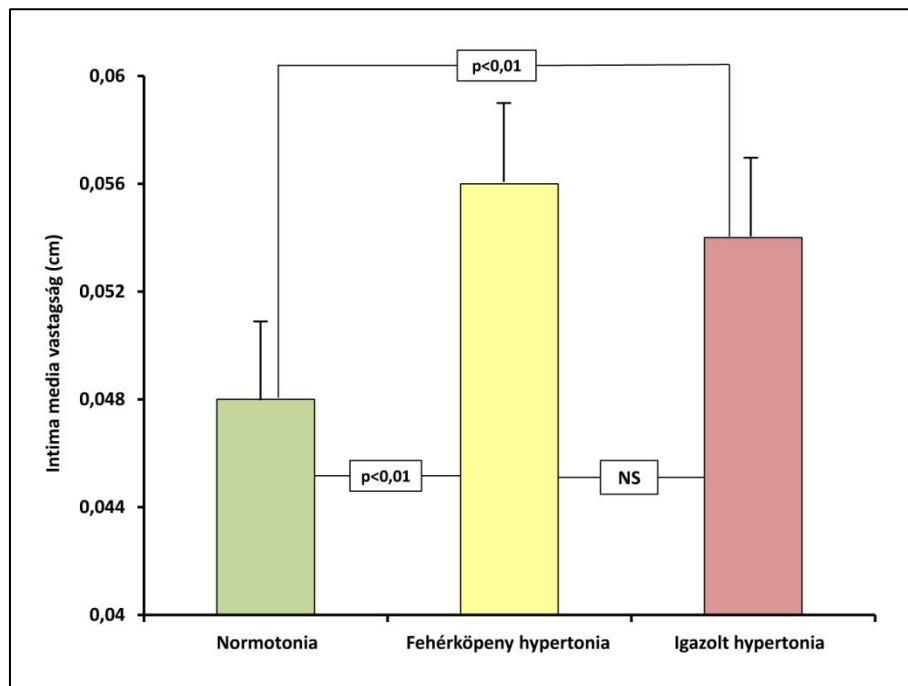
33. ábra: Normotóniás, fehérköpeny hypertóniás és manifeszt hypertóniás serdülők bal kamrai izomtömeg indexe.



IV.6.3.b. Carotis intima-media vastagság

Az arteria carotis intima-media vastagság mérése során a normális vérnyomású fiatalokhoz képest ($0,048 \pm 0,008 \text{ cm}$) nagyobb vastagságot észleltünk fehérköpeny hypertóniás fiatalok esetén ($0,056 \pm 0,01 \text{ cm}$), mely eltérés szignifikánsnak bizonyult ($p < 0,01$). A manifeszt hypertóniások intima-media vastagsága is meghaladta a normotóniás kontroll csoportét ($0,054 \pm 0,001 \text{ cm}$ vs. $0,048 \pm 0,008 \text{ cm}$; $p < 0,01$). A fehérköpeny és a manifeszt hypertóniások között nem észleltünk szignifikáns különbséget ($0,056 \pm 0,001 \text{ cm}$ vs. $0,054 \pm 0,001 \text{ cm}$) (**34. ábra**).

34. ábra: A normotoniás, a fehérköpeny hypertoniás és a manifeszt hypertoniás serdülők intima-media vastagsága.

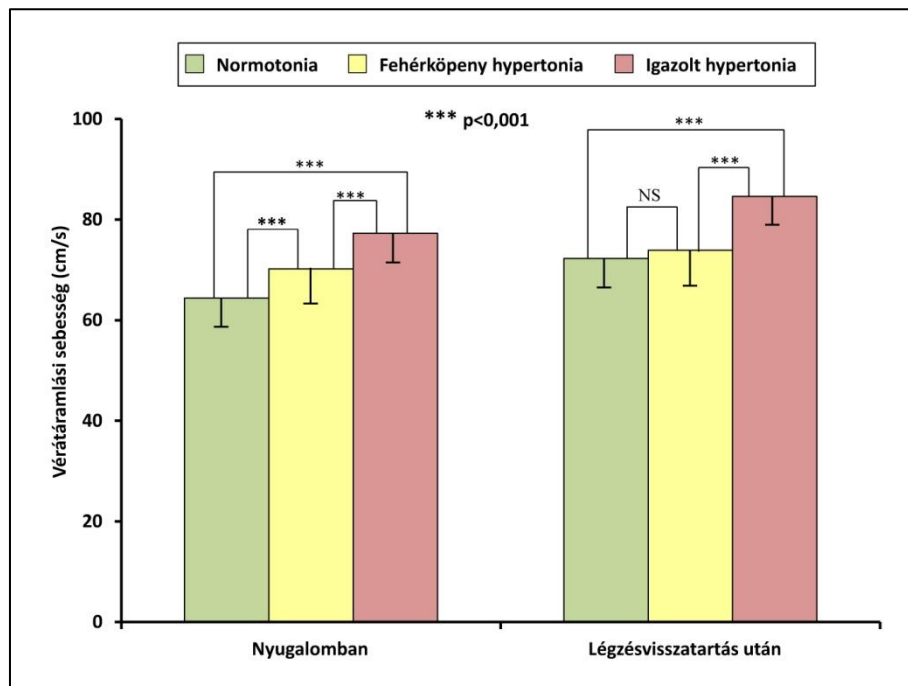


IV.6.3.c. Az a. cerebri media vérátáramlási sebessége és a cerebrovascularis reaktivitás

A normotoniás fiatalok nyugalmi vérátáramlási sebességéhez ($64,4 \pm 4,8$ cm/s) képest a fehérköpeny hypertoniásoké szignifikánsan különbözött ($70,2 \pm 5,3$ cm/s; $p < 0,001$). Manifeszt hypertonia esetén még magasabb nyugalmi sebességet észleltünk ($77,3 \pm 4,4$ cm/s; mindkét csoporthoz képest $p < 0,001$) (**35. ábra**).

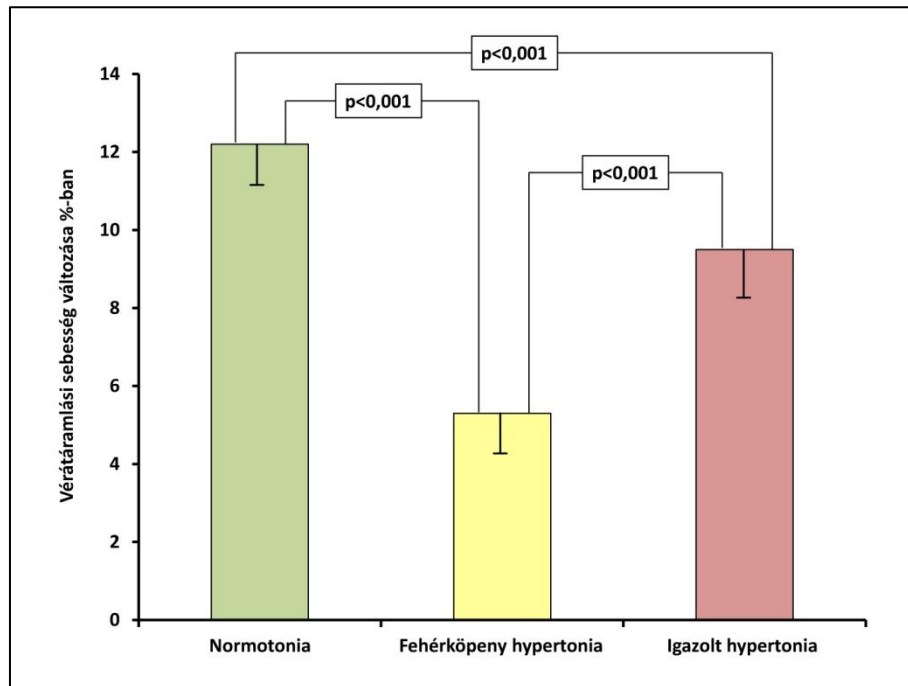
Harminc másodperc légzés-visszatartást követően valamennyi csoportban megnövekedett a vérátáramlás sebessége. Ezen provokációs tesztet követően is az ABPM-mel igazolt hypertoniások esetén detektáltuk a legnagyobb sebességet ($84,6 \pm 5,4$ cm/s), mely szignifikánsan meghaladta mind a fehérköpeny hypertoniás ($73,9 \pm 6,9$ cm/s; $p < 0,001$), mind a kontroll csoportét ($72,3 \pm 6,6$ cm/s; $p < 0,001$). A fehérköpeny hypertoniás és a normotoniás csoport provokációs tesztet követő arteria cerebri mediában mért vérátáramlási sebessége nem különbözött ($p = 0,22$) (**35. ábra**).

35. ábra. Az arteria cerebri mediában észlelt vérátáramlási sebességek normotonia, fehérköpeny és manifeszt hypertonia esetén.



A cerebrovascularis reaktivitás a vérátáramlás változás százalékos formában történő kifejezése, mely fontos paraméter az erek alkalmazkodó képessége szempontjából. Az egészséges, normotoniás fiatalok CVR-a $12,1 \pm 2,2\%$ volt. Mind fehérköpeny, mind manifeszt hypertoniában beszűkült választ, csökkent cerebrovascularis reaktivitást észleltünk ($5,3 \pm 3,1\%$ illetve $9,5 \pm 2,6\%$). Az egészséges kontrollhoz képest a különbség mindkét esetben szignifikáns volt ($p < 0,001$). Meglepő módon a legkisebb cerebrovascularis reaktivitást fehérköpeny hypertonia esetén észleltük, mely érték alacsonyabb volt, mint a manifeszt hypertóniásoknál detektált ($p < 0,001$) (36. ábra).

36. ábra. A légzés visszatartás kapcsán észlelt cerebrovascularis reaktivitás normotonia, fehérvörcpöny és manifeszt hypertonia esetén.



V. MEGBESZÉLÉS

A felnőttkori magasvérnyomás-betegséggel kapcsolatosan a XX. század második felében számos adat vált ismertté. Több tízezer páciens illetve beteg bevonásával elvégzett mérőföldkő vizsgálatok bizonyították prevalenciáját, igazolták, hogy a hipertonia az egyik legnagyobb jelentőségű népegészségügyi probléma. Jól ismert a vérnyomás és a szív- és érrendszeri események közötti szoros kapcsolat, melyet már normális vérnyomásérték esetén is megfigyeltek. Bizonyított, hogy a vérnyomás további növekedésével a cardiovascularis események gyakorisága drámaian megemelkedett. Egyértelműen meghatározták a hipertonia definícióját: az a vérnyomásérték, mikor a kezelésből származó előnyök meghaladják a kezelés elmaradása esetén várható szövődmények okozta károsodásokat. Felnőttkorban a normális és a kóros vérnyomásérték közötti határ életkortól, nemtől és rassztól független. Tisztázott, hogy magasvérnyomás-betegség jelenlétében a szív és érrendszeri rizikófaktorok gyakorisága lényegesen nagyobb, a célszerv-károsodások és a társbetegségek is nagyobb számban fordulnak elő. Szintén bizonyított, hogy a hipertonia hatékony kezelése esetén számottevően csökkenthető a cardiovascularis történések száma, mérsékelhető a célszerv-károsodások progressziója.

Serdülőkori hypertóniával kapcsolatosan – különösen vizsgálatunk megtervezésének idejében – lényegesen kevesebb információ állt rendelkezésre. A felnőtteknél észlelttel szemben nem történtek mérőföldkő vizsgálatok, önmagában a normális és a kóros vérnyomás meghatározásának kérdése is élénk vita tárgya volt. Nem álltak, nem állhattak rendelkezésre kemény végpontú vizsgálatok és az intermediér végpontok vonatkozásában is csak elenyésző mennyiségű adat volt ismert. Az első gyermek- illetve serdülőkori hypertóniával foglalkozó nemzetközi ajánlás csak 1977-ben látott napvilágot (83). A második, 1987-ban megjelent vezérfonal a serdülők vérnyomásának értékelésekor felhívja a figyelmet a két nem közötti különbségre és az életkor előrehaladtával – az egészségesekben is megfigyelhető – emelkedő vérnyomásra (24). Életkor és nem szerinti csoportosítás alapján javasolta a normális és kóros értékek meghatározását és a csecsemő- gyermekkorhoz hasonlóan percentilis görbék felállítását ajánlotta. Az 1996-ban megjelent ajánlás hangsúlyozta a serdülőkorra különösen jellemző növekedés és maturáció kérdését, ezért a vérnyomásértékek értékelésénél a testmagasság figyelembevételét tartotta szükségesnek (24). Munkánk megtervezésekor ez volt a mértékadó vezérfonal, mely a serdülőkori referenciaértékek meghatározása során csak egyesült államokbeli adatokra hagyatkozott.

Vizsgálatunk idején a 15-18 éves korosztály vonatkozásában hazai illetve közép-európai vérnyomás referencia értékek nem álltak rendelkezésre, ugyanakkor felmerült, hogy a genetikai, a földrajzi és egyéb különbségek miatt a távoli területek adatai nem feltétlenül adaptálhatóak a debreceni fiatalokra.

Fontos kérdés, hogy a serdülőkori hypertonia és a serdülő hypertoniások jellemzői mennyire hasonlítanak vagy térnek el a felnőttkorban észleltektől. Az utóbbi évtizedek adatai alapján egyértelmű bizonyítást nyert, hogy a serdülőkori magasvérnyomás-betegségben szenvedő fiatalok nagy valószínűséggel felnőttkorban is hypertoniások lesznek. Kérdéses ugyanakkor, hogy a serdülőkorban alkalmazott epidemiológiai definíció (átlag + 2 SD, tehát 95 percentilis feletti érték) mennyire vethető össze a felnőttkori mesterséges határértékkel (általában 140/90 Hgmm). Hasonlóan a felnőttkorra vonatkozó ajánlásokhoz, serdülőkorban is, a hypertonia észlelésekor a rizikófaktorok felmérése, az esetleges szubklinikus célszerv-károsodások és társbetegségek feltárása nélkülözhetetlen. Serdülőkorban kevesebb vizsgálat foglalkozott a cardiovascularis rizikófaktorok halmozódásával, de az utóbbi években endémia-szerűen terjedő obesitas és a vérnyomás közötti kapcsolat bizonyítottan tekinthető. Ugyanakkor a vérnyomás illetve a szénhidrát- és a zsírsanyagcsere közötti kapcsolat serdülőkorban nem volt egyértelműen igazolt. Nem álltak rendelkezésre egyértelmű adatok, hogy az emelkedett vérnyomás kialakulásában milyen tényezők játszanak szerepet, vagy – ha esetleg nem is töltenek be oki szerepet – milyen faktorok eltérései észlelhetők párhuzamosan. Vizsgálatunk megtervezésekor számos kérdés várt tisztázásra a célszerv-károsodások vonatkozásában is. Ismert, hogy a serdülőkori hypertonia döntően primer eredetű és gyakran pozitív családi anamnézis, testtömeg többlet valamint mérsékelten emelkedett vérnyomásértékek jellemzik. Nem volt kellően tisztázott, hogy a relatíve rövid ideje fennálló, általában mérsékelten emelkedett vérnyomás esetén észlelhetők-e már szubklinikus célszerv-károsodások, észlelhető-e különbség a normotoniás kontrollcsoporthoz képest. A legkevesebb információ serdülőkorban a fehérköpeny hypertoniával volt kapcsolatos, melynek felnőttkorban a jelentősége, mind prognosztikai mind terápiás szempontból kiemelkedő. Vizsgálatunk kezdetekor csak elvétve találtunk irodalmi adatot annak vonatkozásában, hogy a serdülőkori fehérköpeny hypertonia mennyire tekinthető normális vagy kóros állapotnak és a felnőttkori fehérköpeny hypertoniában észlelt eltérések megfigyelhetők-e már ebben az életkorban. Nem volt egyértelmű az sem, hogy ezen fiatalok jellemzői elsősorban a normotoniás kontrollokéhoz

vagy esetleg a valódi hypertoniásokéhoz hasonlíthatnak-e. Fenti kérdések vonatkozásában az irodalom áttekintését követően sem találtunk kellő számú adatot, különösen nagyobb esetszámú vagy populáció alapú vizsgálatot, így ezen hiány pótlása céljából terveztük meg és végeztük el munkánkat.

Az epidemiológiai kérdések (normális és kóros vérnyomásértékek megállapítása, a vérnyomást befolyásoló tényezők vizsgálata, a prevalencia meghatározása) megválaszolása jól megtervezett, relatíve kis elemszámú, random módon kiválasztott fiatal vizsgálata révén is jó megközelítéssel lehetséges lett volna. Ebben az esetben a serdülőkori hypertonia részletesebb tanulmányozása és a szubklinikus célszerv-károsodások vizsgálata – a hypertoniások alacsony esetszáma miatt – nem lett volna lehetséges. Mivel munkánk során e kérdéseket is szem előtt kívántuk tartani, ezért döntöttünk a populáció-alapú keresztmetszeti tanulmány mellett. A tanulmány révén az adott időpontban valamennyi 15-18 éves debreceni hypertoniás felismerésére lehetőség nyílt, mely az aktuális kivizsgáláson túl lehetőséget teremtett a gondozásra, követésre, a nem-gyógyszeres és a későbbiekben szükség esetén a gyógyszeres kezelés bevezetésére.

V.1. A SERDÜLŐK VÉRNYOMÁSÁNAK EPIDEMIOLOGIAI JELLEMZŐI

V.1.1. Epidemiológiai jellemzők

Vizsgálatunkban valamennyi debreceni középiskolásra kiterjedő szűrővizsgálatot végeztünk a magasvérnyomás-betegség szempontjából. Mindezek mellett egy szűrővizsgálati adatlap segítségével információt nyertünk a vérnyomás alakulásában szerepet játszó tényezőkről, és számos cardiovascularis rizikófaktorra irányuló kérdést is vizsgáltunk.

A több mint 10.000 debreceni középiskolás adatlapjainak értékelése során szembetűnő volt a hypertonia és a cardiovascularis megbetegedések rizikófaktorainak magas prevalenciája. Eredményeink (minden ötödik 15-18 éves rendszeresen dohányzik, minden nyolcadik fiatal heti rendszerességgel fogyaszt szeszes italt) jelentősen túlmutatnak a vérnyomásérték esetleges befolyásolásán és súlyos népegészségügyi jelentőséggel bírnak. Adataink még annak fényében is elkeserítőek, hogy ausztrál szerzők még a magyarországinál is kedvezőtlenebb eredményekről számoltak be (84). Az alkohol és a vérnyomás közötti pozitív összefüggést számos populáció-alapú vizsgálat bizonyította (85). Bár a dohányzás és a hypertonia között nincs direkt összefüggés, jelentősen fokozza a hypertonia cardio- és cerebrovascularis következményeit. Az utóbbi években egyértelmű igazolást nyert, hogy -

serdülőkorban is - a testsúlytöbblet oki szerepet játszik a magasabb vérnyomás kialakulásában. Sajnálatos módon az általunk vizsgált fiatalok között is nagy számban észleltünk túlsúlyt illetve elhízást, mely legalábbis részben az inaktív életmóddal kapcsolatos, melyet azon eredményünk is alátámaszt, hogy mindössze minden harmadik fiatal sportol rendszeresen a középiskolás évei alatt. Ismert, hogy az ételben-italban található nátrium többszöröse a napi szükségletnek és a magas sótartalmú táplálkozáshoz lényegesen gyakrabban társul hypertonia (5). Ennek ellenére minden hetedik serdülő fiatalra jellemző az asztali só rendszeres használata. A rendszeresen sportolók alacsony száma, valamint az állandóan feszült fiatalok magas gyakorisága tovább ronthatja az amúgy is kedvezőtlen helyzetet.

A serdülőkori magasvérnyomás-betegség felismerése szempontjából a szűrővizsgálatok azért is kiemelt jelentőségűek, mert - hasonlóan a felnőttkorban észleltekhöz - általában ebben az életkorban sem okoz panaszt vagy tünetet a konzekvensen emelkedett vérnyomás, melyet azon eredményünk is alátámaszt, hogy a hypertóniás serdülők egészségi állapotukat jónak, a normotóniásokhoz hasonlóan véleményezték.

V.1.2. A vérnyomás változása három egymást követő mérés során

A szűrővizsgálati adatlap kitöltése mellett az ajánlásoknak megfelelően (12, 14, 24) három egymást követő vérnyomásmérést végeztünk, melyek számtani átlagából határoztuk meg az aktuális tenziót. Az ismételt vérnyomásmérések során a tenzió csökken, részben a megszokás, a szorongás csökkenése, részben a „regression to the mean” jelenség miatt, mivel a vérnyomás standard nyugalmi körülmények között is változik. Korábbi vizsgálok (85) az első és a harmadik systolés mérési eredmény között szignifikáns - 2,5-4 Hgmm - csökkenést észleltek, míg a diastolés érték változása nem volt szignifikáns. Eredményeinkben a három mérés során a systolés vérnyomás szintén 4 Hgmm-rel csökkent. Vizsgálatunkban, az irodalmi adatokkal ellentétben a diastolés vérnyomás érték is szignifikánsan mérséklődött: az 1. és a 3. mérés közötti különbség 2,5 Hgmm volt. A fiúk és a lányok adatait külön elemezve ugyanezt az eredményt kaptuk a vérnyomásváltozás tendenciája és mértéke, illetve a szignifikancia vonatkozásában. Érdekes módon az egymást követő vérnyomásmérések során észlelt pulzus - szemben a számottevően csökkenő systolés és diastolés vérnyomással - csak kis mértékben változott. Ez a megfigyelés megkérdőjelezi azt a lehetséges magyarázatot, hogy a vérnyomás csökkenése csak a stresszhelyzet

mérséklődésében keresendő, hiszen ekkor a pulzusszám hasonló csökkenése is várható lett volna.

V.1.3. A vérnyomást befolyásoló tényezők

Már az 1987-ben megjelent serdülőkori ajánlás (32) jelezte, hogy ebben az életkori csoportban a fiúk és a lányok vérnyomása között számottevő eltérés észlelhető, az 1996-os ajánlás (24) a referenciaértékeit nem szerinti bontásban közölte. Az egymástól távoli földrajzi területeken a fiúk és a lányok vérnyomása között jelentős eltérés észlelhető. A jelenleg érvényben lévő, egyesült államokbeli adatokra támaszkodó ajánlás (24) a két nem között 5/2 Hgmm-es különbséget észlelt, a fiúk tensióját magasabbnak tartva, míg a legújabb vizsgálat spanyol fiataloknál tapasztalt 7/2 Hgmm-es különbséget (86). Debrecen város középiskolásainál a két nem vérnyomása között nagyobb mértékű eltérést észleltünk: a fiúk systolés vérnyomása 11 Hgmm-rel, míg a diastolés érték 2 Hgmm-rel haladta meg a lányokét. Vizsgálatunk fiataljainál a két nem közötti különbség a diastolés érték vonatkozásában megegyezett a metaanalízis eredményeivel, a systolés érték esetén az eltérés azonban számottevően nagyobb volt. Eredményeinkhez hasonló különbséget észleltek a systolés érték vonatkozásában izraeli fiatalok vizsgálata során (11/6 Hgmm), míg ausztrál szerzők (84) a két nem között ennél is nagyobb, 14 Hgmm-es különbséget írtak le. Belga vizsgálók a fiúk esetében 3 Hgmm-rel magasabb systolés érték mellett nem találtak különbséget a két nem diastolés vérnyomásában (87). Indiában sem a systolés, sem a diastolés vérnyomást illetően nem volt különbség a két nem között (88). Érdekes módon Szaúd-Arábiában (89) és Nigériában (90) a serdülő lányok systolés és diastolés vérnyomása is magasabbnak bizonyult a fiúkéhoz képest, 5/2 illetve 1/10 Hgmm-rel.

A serdülőkori hypertonia hátterében a testtömeg-többlet kóroki szerepe kiemelkedő jelentőségű (12, 14, 91, 92). Saját vizsgálatunkban - azonos testmagasság mellett - a magasvérnyomás-betegségben szenvedők testtömege és BMI-je szignifikánsan magasabb volt, mely különbség nemek szerinti bontásban, a fiúk és a lányok adatait külön elemezve is megfigyelhető. A hypertóniás csoportban a normotóniás kontroll csoporthoz képest gyakrabban fordult elő testsúlytöbblet vagy elhízás. Másrészt az emelkedett BMI-jű fiatalok vérnyomása jelentősen, 12/7 Hgmm-rel magasabb volt. Az irodalmi adatokhoz hasonlóan (18, 84, 92) szignifikáns, pozitív korrelációt észleltünk a vérnyomás illetve a testtömeg, a testmagasság és a BMI között. Valamennyi vizsgált paraméter a systolés vérnyomással

mutatott szorosabb összefüggést. Az indiai epidemiológiai vizsgálat alapján a túlsúlyosak 3,5%-a, a normális testsúlyúak 0,2%-a hypertóniás (93). Nyolc epidemiológiai vizsgálat metaanalízise alapján – érdekes módon - az alacsonyabb testtömeg indexű fiataloknál az afrikai rasszhoz tartozók vérnyomása magasabb és több közöttük a hypertóniás, míg a legmagasabb BMI tartományban a kaukázusiak között volt több magasvérnyomás-betegségben szenvedő (94). A vérnyomást befolyásoló tényezők közül a testtömeg index, azon belül is a testtömeg jelentőségét tartják a legnagyobbbnak (21). A testtömeg és a tenzió összefüggése oki természetű, az elhízás jelentős mértékben felelős az emelkedett vérnyomásért, a hypertóniások között lényegesen több az elhízott (95). A folyamat pathofiziológiája nem teljesen tisztázott, de annyi bizonyos, hogy számos tényező játszik benne szerepet. Kiemelkedő a szimpatikus idegrendszer fokozott aktivitása. Bizonyított, hogy mind serdülőkori hypertonia, mind serdülőkori obesitas, de különösen a kettő együttes fennállása esetén magasabb a pulzusszám, magasabb a katekolamin szint és fokozott a vérnyomás variabilitása (96). Másrészt a testtömeg többlet esetén észlelhető inzulin rezisztencia is befolyásoló tényező lehet. Pozitív korreláció áll fenn a nyugalmi vérnyomás és a plazma inzulin szint között, mely kapcsolat nem feltétlen oki jellegű. Ugyanakkor bizonyított, hogy az obesitas az inzulin szint emelkedését, a testsúlycsökkentés annak a mérséklését eredményezi. Mindezek mellett a vascularis struktúra és funkció változása is számottevő szerepet tölthet be. Serdülőkori obesitasban az emelkedett vérnyomásérték mellett a további cardiovascularis rizikófaktorok halmozódásával is számolnunk kell (96).

A vérnyomás az életkor növekedésével párhuzamosan nő, melynek mértéke serdülőkorban évente 1,5 Hgmm a systolés és 1 Hgmm a diastolés vérnyomás esetén (97). Az Egyesült Államok adataira támaszkodó 1996-os ajánlás (12, 24) a fiúk systolés vérnyomását illetően kifejezettebb, évi 2-3 Hgmm-es növekedést észlelt. Földrajzi területtől függetlenül valamennyi epidemiológiai vizsgálat [Belgium (87), India (88), Nigéria (90)] az életkorral párhuzamos vérnyomás-emelkedésről számolt be. A két paraméter között szignifikáns pozitív lineáris összefüggést mutattak ki, melynek korrelációs koefficiens értéke a systolés értéknél 0,66 (fiúk) és 0,58 (lányok), míg a diastolés értéknél 0,53 (fiúk) és 0,45 (lányok) (84). Az irodalmi adatokkal szemben saját vizsgálatunkban, a teljes vizsgált populáció esetén - ebben a rövid életperiódusban - az életkor és a systolés illetve a diastolés vérnyomás között csak igen laza korrelációt észleltünk. A két nem adatait külön elemezve azt tapasztaltuk, hogy a 15-18 éves lányok vérnyomását az életkor nem befolyásolja, míg fiúk esetén a vérnyomás

és az életkor között mérsékelt korreláció áll fenn. Eredményünk felveti az akceleráció lehetőségét: a serdülés, ezen belül is a vérnyomás emelkedése - különösen lányok esetén - korábbi életkorra tolódik.

A legtöbb vizsgálat adatai szerint hypertoniás szülők gyermekeiben a felnőttkori magasvérnyomás-betegség gyakrabban fordul elő. Verma eredményei alapján a serdülőkori primer hypertoniások 86%-ának pozitív volt a családi anamnézise (95). Anand és mtsai az átlagos 0,2%-os hypertonia prevalenciával szemben pozitív családi anamnézis esetén 5,9%-ban észleltek magasvérnyomás-betegséget (93). Vizsgálatunkban - bár kisebb különbséggel - de szintén gyakrabban észleltünk magasvérnyomás-betegséget a serdülőknél a szülő(k) hypertoniája esetén. A családi anamnézis fontosságát hangsúlyozva, anya és gyermeke között szorosabb korrelációt észleltek, mint az apa és a gyermek között (98). Az anya hypertoniája esetén szignifikánsan magasabb a serdülő utód systolés és diastolés vérnyomásértéke is (99). Az egyik szülő pozitív anamnézise esetén mi is észleltünk hasonló különbséget, azonban ez a debreceni fiataloknál az apa vonatkozásában volt kifejezettebb. Amennyiben mindkét szülő hypertoniás, a magasvérnyomás-betegség kialakulásának rizikója többszörös: Mo és mtsai vizsgálata alapján a negatív családi anamnézisű fiatalok 1,3 %-a, míg az egyik szülő magasvérnyomás-betegsége esetén 2,4%-a volt hypertoniás. Mindkét szülő emelkedett tenziója esetén a serdülők 11,7%-ának volt hypertoniája (100). Saját vizsgálatunkban azon fiatalok vérnyomása, akik mindkét szülője magasvérnyomás-betegségben szenvedett, szignifikánsan magasabb volt, mint a kontroll csoporté.

Irodalmi adatok alapján az alacsony születési súly is szerepet játszhat a serdülő nagyobb eséllyel kialakuló hypertoniájában (101). Brenner és mtsai megállapították, hogy az alacsony születési súllyal járó alacsonyabb nephron szám és a hypertonia rizikója között fordított arányosság van (102). A születési súly és a glomerulus szám között erősen szignifikáns pozitív korrelációt figyeltek meg, és az alacsony glomerulus szám a hypertonia kialakulásának rizikófaktora lehet (103). Szatmári és munkatársai az alacsony súllyal született serdülők vizsgálata során relatív hypercortisonismust észleltek és a magasabb hypertonia prevalencia hátterében a hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg tengely eltérését valószínűsítették (104). Szintén hazai szerzők negatív korrelációt tapasztaltak az alacsony születési súly és a vese nátrium kiválasztása között, feltételezve, hogy ez utóbbi – legalábbis részben – oka lehet a magasabb vérnyomásértéknek (105). Bizonyítottnak tekinthető, hogy alacsony születési súly esetén a felnőttkori hypertonia incidenciája magasabb (106, 107,

108). Saját vizsgálatunkban az alacsony születési súlyú 15-18 éves fiatalok systolés vérnyomása átlagosan 2 Hgmm-rel magasabb volt, míg a diastolés érték nem különbözött.

A rendszeres testmozgás és a vérnyomás között erős negatív korreláció áll fenn, illetve fizikai aktivitás hiányában gyakoribb a hypertonia (84). Ismert tény, hogy a rossz szociális helyzetben élő felnőttek vérnyomása magasabb. A serdülő korosztály esetén is tettek egyes vizsgálók hasonló megfigyeléseket (90), míg másoknak (109) ezt nem sikerült megerősíteni. A dohányzás és az alkoholfogyasztás populáció-szintű vérnyomást befolyásoló szerepe a 15-18 éves életkorban nem egyértelmű. Milligan és mtsai ausztrál fiatalok vizsgálata során a dohányzók és az alkoholfogyasztók vérnyomását magasabbnak észlelték (84), mely eredmény mind a dohányzás (110), mind az alkoholfogyasztás (111) vonatkozásában az utóbbi években megerősítést nyert. A debreceni középiskolások vizsgálata során a fenti rizikófaktorok (testmozgás hiánya, dohányzás, alkoholfogyasztás, rossz szociális helyzet) jelenléte esetén a vérnyomás szignifikánsan nem különbözött, melyben valószínűleg a rövid expozíciós idő is szerepet játszhatott.

Az irodalmi adatok figyelembevételével vizsgáltuk, hogy a különböző változók milyen szerepet játszanak az adott fiatal vérnyomásában. Többszörös regressziós modell segítségével elemeztük a vérnyomást befolyásoló tényezőket. Több vizsgáló véleményével (84, 92, 109) egyezően a testtömeg index szerepének kiemelt jelentőségét hangsúlyozzuk: modellünkben a diastolés vérnyomást legnagyobb mértékben befolyásoló, a systolés érték esetén a második legjelentősebb tényező a testtömeg-index volt. Kiemelt fontosságú még – elsősorban a systolés érték vonatkozásában – a nem szerepe. Saját populációnkban az életkor, illetve az anya és az apa magasvérnyomás-betegsége csak kis mértékben befolyásolta az adott fiatal vérnyomását, míg az alacsony születési súly esetén ilyen hatást nem tapasztaltunk. Ugyancsak nem észleltünk korrelációt a sportolás, a sófogyasztás mértéke, a dohányzás illetve alkoholfogyasztás és a vérnyomás között, melynek oka minden bizonnyal a rövid expozíciós időben kereshető. Az általunk vizsgált tényezők segítségével a systolés vérnyomás érték 28%-ban, a diastolés vérnyomás 18%-ban volt magyarázható. Ez az általunk nem vizsgált, egyéb tényezők (egyéb környezeti tényezők, genetikai faktorok) fontosságára hívja fel a figyelmet.

V.2. A 15-18 ÉVES SERDÜLŐK VÉRNYOMÁSÉRTÉKEI, A HYPERTONIA PREVALENCIÁJA

V.2.1. A debreceni serdülők vérnyomásértékei; összehasonlítás az amerikai adatokkal

A debreceni hypertonia tanulmány (Debrecen Hypertension Study) az első Közép-Kelet Európában elvégzett, populáció alapú, nagy esetszámú, 15-18 éves fiatal vérnyomását vizsgáló munka, mely lehetőséget biztosított a hazai serdülőkori normális és kóros vérnyomásértékek meghatározására. Szintén ez az első olyan vizsgálat, amely az amerikai ajánlás eredményeivel direkt összehasonlítást végzett, kiemelve a földrajzilag hasonló területek összehasonlításának fontosságát a normális vérnyomásértékek meghatározásában. Egyéb hazai és közép-európai adatok hiányában eredményeink referencia adatokként szolgálhatnak.

A 15-18 éves fiatalok átlagos vérnyomásértéke jelentős földrajzi és etnikai különbséget mutat. A nemzetközi ajánlásban (12, 24) szereplő, 1976-1991 közötti vizsgálatok metaanalízisei ebben az életkorban az egyesült államokbeli fiatalok átlagos vérnyomását 113/68 Hgmm-nek írták le. A magyar 15-18 éves fiatalok systolés vérnyomása átlagosan 4 Hgmm-rel magasabb volt, a diastolés érték gyakorlatilag nem különbözött. Din-Dzietham és munkatársai több nagy esetszámú amerikai vizsgálat eredményeit hasonlították össze nem, kor és rassz szerinti standardizálást követően (112). Az 1988 és 1994 között mért vérnyomásértékekhez viszonyították az 1999 és 2002 közötti adatokat, és a systolés érték 1,3 Hgmm-rel, a diastolés érték 8,4 Hgmm-rel történő emelkedését, a magas-normális vérnyomás 2,3%-os, a hypertonia 1%-os növekedését észlelték a 8-17 éves korosztályban (113). Az egyetlen kelet-európai vizsgálat során lengyel szerzők az átlagos vérnyomást 125/73 Hgmm-nek észlelték (113), melynél a vizsgált populációnk vérnyomása jelentősen - 8/5 Hgmm-rel - alacsonyabb volt. Nemek szerinti bontásban vizsgálva a debreceni középiskolások és az ajánlásban szereplő fiatalok között észlelt vérnyomáskülönbséget, a fiúk átlagos tenziója 6/1 Hgmm-rel, míg a lányok vérnyomása 2/0 Hgmm-rel haladta meg a referencia értékeket (24). A legjelentősebb különbséget a 15 éves fiúk systolés értékénél észleltük (9-11 Hgmm), mely különbség az életkor növekedésével csökkent.

A különbség okát keresve összehasonlítottuk a magyar és az amerikai serdülők antropometriai adatait, melynek során számottevő eltéréseket észleltünk. A debreceni 15 éves fiúk testmagasságának és testtömegének 90 percentilis értéke 6 kg-mal és 7 cm-rel meghaladta az amerikai adatokat, mely az életkor növekedésével csökkent. A genetikai és környezeti különbségek mellett lányok esetén is különbséget észleltünk: a magyar lányok 4-5

cm-rel magasabbak és 3-6 kg-mal könnyebbek voltak. A két populáció közötti testmagasság és testtömeg különbség - mivel mindkét tényező befolyásolja a vérnyomást - legalábbis részben - magyarázhatja a hazai és az amerikai vérnyomásmérések közötti különbséget. A magyar és az amerikai fiatalok között az életkor, a nem és a testmagasság által bontott alcsoportok összehasonlítására csak deskriptív módon volt lehetőség. Tekintettel arra, hogy az életkor és a nem alapján létrehozott alcsoportokat a testmagasság kvartilisei - és nem konkrét magasság értékek - alapján kellett tovább bontani, az eltérő testmagasságú - de azonos percentilisbe tartozó - csoportok statisztikai összevetése nem lehetséges.

Az amerikai ajánlás adatai csak egy (az első) vérnyomásmérés eredményét tartalmazzák (32), míg mi az aktuális ajánlásnak megfelelően 3 mérés számtani átlagával számoltunk (12, 14). A 3 mérés során csökkenő tendenciát észleltünk, az első és az utolsó mérés közötti különbség a systolés vérnyomásnál 4 Hgmm, a diastolés értéknél 2,5 Hgmm volt. Ez azt jelenti, hogy ha az amerikai adatokkal csak az első mérési eredményünket hasonlítottuk volna össze, akkor 2/1 Hgmm-rel magasabb értékek képezték volna az összehasonlítás alapját, azaz a systolés vérnyomásnál észlelt, egyébként is jelentős különbség még kifejezettebb lett volna.

Érdekes módon, hasonlóan az első US Task Force adatokhoz (83), a hypertonia epidemiológiai definíciója következtében a 17-18 éves magyar fiúk normális vérnyomás értékei meghaladták a felnőttkori hypertonia küszöbértékeit. A 2.000 serdülő adatait feldolgozó közép-európai vizsgálatban a lengyel fiúk 95 percentilis értéke 152/88 Hgmm, a lányoké 145/88 Hgmm volt (113). Amint a későbbi ajánlásokban erre utalás történt (24, 32), a serdülő- és a felnőttkori különbségek elsimítása szükségessé vált, mivel az idősebb serdülők vérnyomását gyakran hasonlítják össze a felnőttek vérnyomásával.

Az utóbbi két évtizedben több epidemiológiai vizsgálat eredménye jelent meg, azonban ezek nem hoztak jelentős változást a serdülőkori vérnyomás normális és kóros értékeinek a vonatkozásában. 1999-ben több mint 10.000, 5-17 éves olasz fiatal vérnyomásméréseit közzétették, azonban az eredmények értékét metodológiai problémák mérsékeltek (114). Saját vizsgálatunkat követően egy amerikai és egy brit epidemiológiai tanulmány is napvilágot látott (115, 116). A legújabb norvég vizsgálatban a serdülők 95 percentilis vérnyomásértékei - a túlsúlyos és a kövér fiatalok kizárását követően is - igen magasnak bizonyultak, mely a vizsgálat eredményeinek más régiókra történő adaptálását megkérdőjelezi (117). Fenti adatok ellenére jelenleg is az amerikai eredmények számítanak

elsősorban referenciaértékként (12, 24), ugyanakkor az aktuális európai ajánlás (14) hangsúlyozza a földrajzilag távol eső területek közötti vérnyomáskülönbség jelentőségét.

Amennyiben elfogadjuk, hogy a serdülőkori hypertonia diagnózisa epidemiológiai, akkor a földrajzilag távol eső populációk direkt összehasonlítása részben a hypertonia téves diagnosztizálását eredményezheti (fiúk systolés vérnyomása), másrészt bizonyos esetekben a hypertoniát nem ismerjük fel (lányok diastolés vérnyomása). A hypertonia diagnózisának téves felállítása évtizedeken keresztül, értelmetlen - akár gyógyszeres - kezeléshez vezethet, míg a magasvérnyomás-betegség fel nem ismerése esetén a hypertoniás fiatalok nem részesülnek megfelelő terápiában. A hypertonia korrekt diagnosztizálása érdekében, a körülmények közötti jelentős eltérés miatt minden országban, vagy legalábbis régióban szükséges a saját normál értékek és vérnyomás megoszlások meghatározása. A 11-15 éves fiatalok normális és kóros vérnyomásértékeit a közelmúltban szintén hazai szerzők, Túri és munkatársai közölték (92).

V.2.2. A serdülőkori hypertonia prevalenciája

A hypertonia diagnózisának felállítása - különösen serdülőkorban - nagy felelősséggel járó feladat, hiszen minden bizonnyal tartós kezelésről történik döntés. A diagnózis felállításához ismételt mérések szükségesek: legalább 3 különböző alkalommal elvégzett 3-3 mérés alapján akkor vélemezhető hypertonia, ha a vérnyomás systolés és/vagy diastolés átlaga meghaladja a korra, nemre és testmagasságra bontott alcsoport 95 percentilis értékét.

A serdülőkori hypertonia előfordulási gyakorisága a különböző tanulmányokban jelentősen eltér, de prevalenciája az egységes kritériumrendszer szerint végzett vizsgálatok alapján 1-2 % (24, 96). Ugyanakkor a görög (118), a török (119) és az észti (120) vizsgálat lényegesen nagyobb gyakoriságról számolt be. A távoli országok között észlelt jelentős különbség okai - legalábbis részben - földrajzi, etnikai okokkal magyarázhatóak. A földrajzilag hazánkhoz legközelebb eső lengyelországi vizsgálat 2.000 serdülő elemzését követően 7 %-os prevalenciát közölt (113). A vérnyomás rutinszerű mérésével, a szűrővizsgálatok elterjedésével számos tünetmentes, korábban fel nem ismert hypertoniásra derült fény, illetve egyértelművé vált, hogy a mérsékelten emelkedett vérnyomás érték serdülőknél gyakoribb a korábban valószínűsítetténél. A közelmúltban megjelent európai ajánlás (34) a

testtömeg többlet gyakoriságának rohamos növekedésével további prevalencia növekedéssel számol.

Vizsgálatunkban - saját populációnk referencia értékeinek meghatározását követően - 2,53 %-os prevalenciát kaptunk, mely meghaladja ugyan az 1996-os ajánlásban említett gyakoriságot, de nemzetközi összehasonlításban középtájon helyezkedik el. Ez azt jelenti, hogy minden negyvenedik 15-18 éves serdülő hypertóniás, tehát osztályonként átlagosan 1-1 fő magasvérnyomás-betegségben szenved. Bár ez a szám nem túl magas, az egyszerű, olcsó és fájdalomtalan felismerés lehetősége, illetve a hatékony terápia a serdülőkori hypertonia korai diagnózisának jelentőségét támasztja alá.

V.2.3. A hypertonia aetiopathogenesise

Serdülőkorban a leggyakoribb ok a primer eredet (121), de a felnőttkorinál gyakrabban találkozunk szekunder formával (12, 14, 34). Amennyiben a családi anamnézis a hypertonia szempontjából pozitív, a fiatalnak jelentős testsúlytöbblete van, illetve, ha vérnyomása csak kismértékben haladja meg a 95 percentilis értéket, akkor nagy valószínűséggel a hypertonia primer formájával állunk szemben. Jelentősen emelkedett vérnyomásérték, negatív családi anamnézis, és normális testsúly együttes előfordulásakor a hypertonia szekunder eredetének valószínűsége többszörös, és az ilyen irányú kivizsgálás feltétlen szükséges. A leggyakoribb másodlagos ok ebben az életkorban a renalis eredet. A magasvérnyomás-betegség hátterében gyakrabban találkozunk renoparenchymás, mint renovascularis okkal (24, 32). Lányoknál tisztázni kell a fogamzásgátló gyógyszer szedését is, mivel ezek jelentősen emelhetik a vérnyomást (34). Az egyéb szekunder okok (pheochromocytoma, neuroblastoma, primer aldosteronismus, adrenalis hyperplasia) lényegesen ritkábbak (12, 14).

A debreceni hypertóniás serdülőknél a felnőttkorihoz hasonló, 6,25%-os prevalenciával igazoltuk a szekunder eredetet. A relatíve alacsony gyakoriság magyarázatát részben az adhatja, hogy a szekunder ok gyakran fenotípusbeli eltéréssel, egyéb panaszokkal, tünetekkel és jelentősen emelkedett vérnyomással jár, ezért felismerésére a szűrővizsgálatot megelőzően jó eséllyel sor kerülhetett. Irodalmi adatokhoz hasonlóan a secundaer hypertóniás eseteink nagyobb részénél renalis eredet igazolódott.

V.3. AZ ABPM JELENTŐSÉGE SERDÜLŐKORBAN

Az utóbbi két évtizedben jelentős változás, fejlődés ment végbe az ambuláns vérnyomásmonitorozás serdülőkori alkalmazásával kapcsolatban. A diagnosztikus lehetőséget első alkalommal az 1996-ban megjelent ajánlás említette (24). Hangsúlyozták, hogy bizonyos adatok ismertek a normális / kóros értékek vonatkozásában, de ezeket összességében nem tartották elegendőnek egyértelmű normál értékek felállításához. Jelezték, hogy az ABPM egyre népszerűbb a felnőttkori hypertoniában, azonban a serdülőkorban való szélesebb elterjedéshez további adatokat tartottak szükségesnek.

A 2004-ben megjelent, serdülőkori hypertoniával foglalkozó ajánlás szerint az eseti vérnyomásmérés az „arany-standard” (12). Hangsúlyozták, hogy fehéreköpeny hypertonia gyanúja esetén a pontos diagnosztizáláshoz szükséges az ABPM, de rutinszerű alkalmazását nem javasolták. Elsősorban serdülőkori hypertoniával foglalkozó specialistáknak ajánlották használatát, összességében csak korlátozott jelentőséget tulajdonítottak neki. Ez az ajánlás is az ismételt eseti vérnyomásmérésekre helyezte a hangsúlyt, és konzekvensen emelkedett vérnyomásértékek észlelésekor sem követelte meg a 24 órás ambuláns vérnyomás-monitorozás végzését.

Az Európai Hypertonia Társaság 2009-ben megjelent ajánlása (14) egyértelműen jelezte, hogy a 24-órás vérnyomás-monitorozás egyre fontosabbá vált mind a serdülőkori hypertonia diagnosztikája, mind a terápiája szempontjából. ABPM segítségével a serdülőkorban gyakori, stressz-indukálta vérnyomás-emelkedések kiszűrhetők, így a magasvérnyomás-betegség téves diagnosztizálása megelőzhető. A fehéreköpeny hypertonia pontos diagnosztikáján túl csak így nyerhetünk adatokat a vérnyomás éjszakai változásairól, és az ún. maszkírozott hypertoniáról (rendelői normális, otthoni emelkedett értékek), illetve klinikai vizsgálatok szempontjából is egyértelmű a jelentősége. Az elmúlt évtizedben az ambuláns vérnyomás-monitorok örvendetes elterjedésével párhuzamosan a serdülő korosztályban is megalkották a normális és a hypertoniára jellemző vérnyomásértékeket. Ebben magyar szerzők jóvoltából hazai fiatalok adatai is szerepelnek (82). A serdülő fiatalok ABPM eredményeit a nem és a testmagasság befolyásolja; ezzel szemben a 15-18 éves korosztályban az életkornak nincs számottevő hatása az ABPM normál értékeire. A vizsgálat kivitelezése egyszerű: Reusz és mtsai arról számoltak be, hogy gyerekek és serdülők az ABPM-et kiválóan tolerálták (39).

A 2000-es évek elején végzett munkánk során - bár az aktuális ajánlás még nem követelte meg - fontosnak tartottuk a 24-órás vérnyomás-monitorozást az ismételt eseti mérések alapján hypertóniásnak véleményezett fiataloknál. A vizsgálatunk célja a diagnózis pontosabb felállítása volt, azaz annak az eldöntése, hogy az ABPM megerősíti-e az eseti mérések eredményét, vagy nem: vagyis az ABPM-mel igazolt hypertonia illetve a fehérköpeny hypertonia elkülönítése. Külön elemeztük a nappali systolés, a nappali diastolés illetve az éjszakai systolés és éjszakai diastolés értékeket, melyeket a nemre és testmagasságra bontott referencia tartomány 95 percentilis értékeivel vetettünk össze (82). Annak érdekében, hogy ne a klinikai jelentőséggel nem bíró, néhány tized higany milliméteres különbség alapján döntsünk, csak azokat tekintettük ABPM által igazolt, vagy más szóval manifeszt hypertóniásnak, akiknek a nappali vagy éjszakai systolés vagy diastolés vérnyomás átlagai közül legalább egy, legalább 2 Hgmm-rel meghaladta a referencia érték 95 percentilisét. Abban az esetben, ha a 4 fenti átlaga közül egyik esetben sem állt ez fenn, de legalább az egyik érték a referenciatartomány 95 percentilis értékéhez közelített (± 2 Hgmm), akkor határérték hypertóniát véleményeztünk. Abban az esetben, ha egyik vérnyomásátlag sem érte el a referencia tartomány 95 percentilis értéke mínusz 2 Hgmm-t, akkor valódi fehérköpeny hypertóniát véleményeztünk. A későbbiekben a két utóbbi csoportot - tekintettel az azonos klinikai teendőkre - összevontuk és egységesen fehérköpeny hypertonia elnevezést alkalmaztunk. Vizsgálatunkat követően jelent meg a német munkacsoport ABPM értékekre vonatkozó módosított ajánlása, mely pontosított, ún. normalizált értékeket tartalmazott (122). Egy közelmúltban megjelent közel 800, 19 évnél fiatalabb serdülő ABPM-a során nyert értékét akkor tekintették kórosnak, ha az meghaladta az adott alcsoport 95 percentilis vérnyomás értékét, vagy ha a hypertóniás időindex elérte a 30%-ot (123).

Az eseti mérések és a kivizsgálás alapján primer hypertóniásnak véleményezett 120 serdülőnél elvégzett ABPM 61%-ban (fiúk esetén 70%, lányok esetén 50%) erősítette meg egyértelműen az eseti mérések eredményét. Valódi fehérköpeny hypertóniát (teljesen normális ABPM eredmény) a fiúk 13%-ánál, míg a lányok 34%-ánál észleltünk. A serdülők 17%-ánál (fiúk: 17%, lányok: 16%) az ABPM átlagos értékei az ún. szürke zónába estek (95 percentilis ± 2 Hgmm), ezért náluk ún. határérték hypertóniát véleményeztünk. Fentiek alapján fehérköpeny hypertóniát (a valódi fehérköpeny hypertonia és a határérték hypertonia együttese) összesen 39%-ban diagnosztizáltunk. Eredményünk bár illeszkedik a

különböző európai tanulmányok során észleltekhöz (1-41%) (14), magasnak tekintendő. Egy kanadai gyerekeket és serdülőket vizsgáló tanulmány az eseti mérések alapján hypertóniásnak véleményezett 183 fiatal közül 29,5%-ban igazolt fehérköpeny hypertóniát (123), míg Japánban 47%-os prevalenciát észleltek (124). Horvát serdülők vizsgálatakor 21%, lengyelek esetén 32,6% volt a fehérköpeny-hypertonia prevalenciája (125, 126).

A fehérköpeny hypertonia lányoknál gyakrabban fordult elő: az ismételt eseti mérések alapján hypertóniásnak tekintett fiúk 30%-ánál, a lányok 50%-ánál észleltük. Az irodalom áttekintése alapján a serdülőkori fehérköpeny hypertonia vonatkozásában a két nem közötti direkt összehasonlítást nem találtunk. A nemzetközi irodalmi adatok alapján felnőtt nők esetén magasabb a fehérköpeny hypertonia prevalenciája (127, 128). Den Hond és mtsai is nők esetén észleltek szignifikánsan nagyobb fehérköpeny hatást (a rendelői értékek és az ABPM különbsége). Munkájuk során a különbség a systolés vérnyomás vonatkozásában nőknél 11 Hgmm, férfiaknál 7 Hgmm, a diastolés érték esetén 8 Hgmm, illetve 5 Hgmm volt. Többszörös regressziós analízis segítségével igazolták, hogy a női nem a fehérköpeny hypertonia önálló független rizikófaktora (128). Myers és mtsai számottevő fehérköpeny hatást a nők 80%-ában, a férfiak 55%-ában, míg fehérköpeny hypertóniát a nők 47%-ában, a férfiak 12%-ában észleltek (129). Dolan és mtsai közel 6.000 páciens ABPM-je alapján a felnőttkori fehérköpeny hypertonia prevalenciáját nőknél 16,8%-nak, férfiaknál 13,7%-nak észlelték (130).

Vizsgálatunkban a manifest hypertóniások systolés vérnyomás átlaga mind a nappali, mind az éjszakai órákban - hasonlóan az eseti mérések eredményéhez - szignifikánsan meghaladta a fehérköpeny hypertóniásokét és a származtatott paraméterek (hypertóniás időindex, hyperbariás impact) is hasonló különbséget mutattak. Ugyanakkor a manifest és a fehérköpeny hypertóniások diastolés vérnyomásátlagai és azok származtatott paraméterei nem különböztek egymástól. A hypertóniás fiatalok napszaki vérnyomás ingadozására a megtartott diurnális index volt jellemző, mely a magasvérnyomás-betegség primer eredetét támasztja alá, és a súlyos célszerv-károsodások hiányára utal. A fehérköpeny hypertonia kialakulásában a szimpatikus túlsúly jelentősége megkérdőjelezhetetlennek tűnik (131), ezért meglepő számunkra, hogy a két csoport szívfrekvenciája nem különbözött.

A serdülőkori hypertonia jellemzően izolált systolés hypertonia. Szemben az időskorban gyakran észlelhető izolált systolés hypertóniával, ahol a háttérben előrehaladott atherosclerosis, a megnövekedett perifériás ellenállás áll, fiatalokkorban gyakran a

lökettér fogat és/vagy a szívfrekvencia emelkedése okozza a magasvérnyomás-betegséget. A manifest hypertoniás csoport 62%-ában észleltünk izolált systolés hypertoniát. Systolodiastolés hypertonia 34%-ban, míg izolált diastolés hypertonia mindössze 4%-ban fordult elő. A manifest hypertoniás fiatalok közel kétharmadában tehát normális volt a diastolés vérnyomás, így nem meglepő, hogy nem különül el a fehérvérnyomású fiatalok – szintén normális – diastolés értékétől.

Munkánk is alátámasztja azt az utóbbi időben egyre szélesebb körben elterjedt álláspontot, hogy az ABPM-nek az átvizsgálás részének kell lennie, konzekvensen emelkedett eseti vérnyomásértékek esetén rutinszerű alkalmazása javasolt (132).

V.4. RIZIKÓFAKTOROK ÉS A PATHOMECHANIZMUSBAN SZEREPET JÁTSZÓ TÉNYEZŐK

Míg serdülőkorban a testtömeg-többlet és a vérnyomás közötti kapcsolat bizonyított, kevesebb adat áll rendelkezésre annak vonatkozásában, hogy a hypertoniás serdülőknél észlelhető-e eltérések a szénhidrát- és a zsíryanycsere vonatkozásában. A debreceni hypertoniás fiatalok esetén szignifikánsan magasabb éhomi vércukorszintet, össz-koleszterin és LDL-koleszterin szintet észleltünk a normotóniásokhoz képest, mely a két csoport nemek szerinti bontását követően is észlelhető volt. Kórosan emelkedett éhomi vércukor szint és lipid abnormalitás nagyságrendileg gyakrabban fordult elő a hypertoniás fiataloknál, míg a normotóniások között csak elvétve észleltünk. Hazai adatok alapján az elhízottak mindössze 14%-ának nem volt egyéb rizikófaktor a kontroll 79%-ával szemben. Az elhízottak 9%-ánál - az obesitas mellett - 4 szív- és érrendszeri rizikófaktor (hypertonia, dyslipidaemia, csökkent glükóz tolerancia, hyperinsulinaemia) fordult elő, a normális testsúlyúaknál ilyen méretű rizikóhalmozódást nem észleltek (133). Szintén magyarországi vizsgálat eredménye, hogy fiatalok (45 év alatti) coronaria betegség szempontjából pozitív családi anamnézisű fiatalok rizikófaktorainak (testsúlytöbblet, hypertonia, magas éhomi vércukor, emelkedett lipid szint) halmozódása már gyermekkorban észlelhető (134). Újabb megközelítés szerint a serdülőkori primer hypertonia gyakorlatilag egy szindróma, melyhez magasabb cardiovascularis rizikó társul és a magas vérnyomásérték csak a tünetegyüttes egyik jele (33). Ezért a hypertonia diagnózisának felállításakor - a rizikófaktorok halmozódása miatt - a komplex cardiovascularis status felmérése serdülőkorban is elengedhetetlen.

A serdülőkori fehérvérnyomású hypertonia vonatkozásában vizsgálatunk megtervezésének idején nagyon kevés adat állt rendelkezésre. Egy több mint 25.000 felnőtt adatait összegző

metaanalízis - a normotoniásokhoz viszonyítva - a fehérvérköpeny hypertoniások cardiovascularis rizikóját 1,17-szeresnek észlelte (130). Felnőttek esetén több vizsgálat magasabb koleszterin-, triglicerid-, glükóz-, inzulin- és homocystein szintet, valamint fokozott vizelet albuminürítést és alacsonyabb HDL értéket észlelt (135-138). Vizsgálatunkban a fehérvérköpeny hypertoniásoknál is emelkedett vércukor és vérzsír-szinteket észleltünk, vagyis eredményeik az igazolt hypertoniásokéhoz hasonlított.

V.4.1. Nitrogén-monoxid – endothelin

Az endothel funkció épsége szempontjából – számos tényező mellett – a nitrogén-monoxid – endothelin egyensúly kiemelkedő jelentőségű. A nitrogén-monoxid elsősorban a konduktancia és a rezisztencia erek nyugalmi tónusát határozza meg (139). Az L-arginin az NO-szintetáz szubsztrátja, jelenlétében az NO termelés fokozódik (140). Ugyanakkor számos kórállapotban, többek között hypertoniában az aszimmetrikus dimetylarginin (ADMA) szaporodik fel, amelyet az NO-szintetáz nem tud felhasználni az NO termelés elősegítésére (141). Hypertoniában az erek fokozott „shear stress”-e miatt az endothel függő vasodilatatio zavart szenved (142). A megnövekedett endothelin-1 szint az ér simaizom sejt fokozott fehérje szintézise révén érfal hypertrophiát és fokozott vasoconstrictiót eredményez (143).

Felnőtt hypertoniás betegek esetén számtalan irodalmi adat áll rendelkezésre a plazma NOx és az ET-1 keringő vérszintjére vonatkozóan: a legtöbb vizsgálat az NO szint csökkenését írta le (144, 145). A keringő ET-1 szint emelkedését nem minden vizsgálatban tudták igazolni, és több esetben csak enyhe növekedést tapasztaltak (146). Jelenleg egyre több adat támasztja alá, hogy a hypertonia (147) mellett számtalan egyéb kórállapotban - egyebek között hypercholesterinaemiában (148), diabetes mellitus-ban (149) is - indokolt endothel dysfunctióról, mint az ereket károsító, közös kórélettani folyamat által okozott szindrómáról beszélni. Endothel dysfunctio nem csak a fenti betegségekben, hanem az életkor előrehaladtával (150) és krónikus dohányzás (151) esetén is kimutatható. Valamennyi esetben a relaxáció zavara miatt a vasoconstrictor hatású endothelin kerül előtérbe, amely a későbbiekben az erek morfológiai elváltozását is eredményezi. Az irodalmat áttekintve nem találtunk adatot arra vonatkozóan, hogy a serdülőkori primer hypertonia kialakulásában és fenntartásában milyen szerepük van a fenti tényezőknek.

Irodalmi adatokhoz hasonlóan (152) saját munkánkban a serdülőkori hypertoniás fiataloknál alacsonyabb NOx értéket észleltünk a normotoniásokhoz képest, mely különbség

a fiúkat és a lányokat külön vizsgálva is megmutatkozott. A fehérvérny hipertóniások NOx szintje a manifest hipertóniásokéhoz hasonlított. Ezen utóbbi csoport endothelin-1 szintje meghaladta a kontrollcsoportét. Az endothel funkciót befolyásoló tényezők vizsgálata során mind a plazma NOx szint csökkenését, mind a keringő ET-1 emelkedését is megfigyeltük. A két faktornak az értónus szabályozásában kifejtett balanszírozó hatására utal az, hogy fordított összefüggést észleltünk a NOx és az ET-1 koncentrációi között, mely a felnőttkori hipertóniás betegeken végzett mérések eredményeivel összecseng (53, 146). Az NO/endothelin egyensúly felborulásának a hipertonia létrejöttében betöltött kulcsszerepét igazolja az az észlelésünk is, hogy az NOx plazmaszintje negatív, míg az ET-1 plazmaszintje pozitív korrelációt mutatott a vérnyomással, különösen a systolés értékkel.

A felnőttkorban végzett vizsgálatok eredményeivel ellentétben (153) a serdülő hipertóniásokon nem tudtunk összefüggést igazolni a bal kamrai izomtömeg index és az ET-1 szint között, melynek egyértelmű magyarázatát nem tudjuk. Vélhetően a felnőttekben régebben fennálló hipertonia már olyan mértékű LVMI és ET-1 növekedést okoz, amely lehetővé teszi a két érték statisztikai módszerekkel történő korrelációját. Az ET-1-ről igazolódott, hogy emelkedő plazmaszintje és az intima-media vastagság között szoros összefüggés van, mely megfelel a korábbi klinikai vizsgálatok eredményeinek (52). A serdülő populációban az NOx nem volt meghatározó tényezője sem a bal kamrai izomtömeg indexnek, sem az intima-media vastagságnak. Ez a tény azzal magyarázható, hogy az NOx döntően az egészséges személyek bazális értónusának meghatározásában játszik szerepet. Hipertóniás betegeken az NOx csökkent termelődése mellett az egyidejűleg fokozódó endothelin aktivitás figyelhető meg, így az NOx másodlagos szereplővé válhat (154). Ennek megfelelően azt találtuk, hogy az NOx egészséges személyekben fordítottan volt arányos az intima-media vastagsággal, míg ilyen összefüggés a hipertóniás serdülőkben nem volt megfigyelhető.

A vizsgálatok alapján egyértelmű, hogy már serdülőkori hipertonia esetén kimutatható az atheroscleroticus folyamat első lépése, az endothel dysfunctio (155). A folyamat előrehaladtával fokozódik az érfali merevség, melyet a pulzushullám terjedési sebesség (PWV) jellemez. Bizonyított, hogy a PWV egyik legfontosabb meghatározó tényezője serdülőkorban is a vérnyomás (156). A nem megfelelően kezelt magasvérnyomás-betegség számottevő szerepet tölt be a folyamat súlyosabbá válásában (157).

V.4.2. Homocystein

A szérumban homocystein (HCy) szint önálló cardiovascularis rizikófaktor (158), a magasabb homocystein szint fokozza az érlemezsedés progresszióját. Smulders felnőtteknél végzett vizsgálatok metaanalízise alapján megállapította, hogy a szérumban homocystein szint 3 $\mu\text{mol/l}$ -es emelkedése 11%-kal emelte az ischaemiás szívbetege és 19%-kal a stroke incidenciáját (159). Egy másik vizsgálatban a bizonyítottan coronariasclerosisban szenvedők szérumban homocystein szintjét kvartilisekbe osztották. A legalsó kvartilishez képest a további kvartilisekben a mortalitás kockázata 1,9, majd 2,8 illetve a legmagasabb kvartilis esetén 4,5-szeresére nőtt (160). A nagyszámú betegen elvégzett MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) és az NHANES-3 (National Health and Nutrition Examination Survey 3) vizsgálatok elemzése során - a hagyományos rizikófaktorokkal történő korrekciót követően - az átlagos HCy szint felettiekben szignifikánsan magasabb cardiovascularis rizikót észleltek; a coronaria események 2,2-szeres, a halálozás 2,6-szeres növekedését figyelték meg (161). Ismert a hyperhomocysteinaemia, a hypertonia valamint az obesitas korrelációja is (162, 163). Vizsgálatunkat megelőzően a serdülők szérumban homocystein szintjét kevésbé vizsgálták. Mindössze néhány tanulmány foglalkozott a 18 éven aluliak homocystein szintjével, melyekben a felnőtteknél alacsonyabb, de az életkorral emelkedő szinteket mértek (164, 165). Tonstad és munkatársai a fiatalok emelkedett szérumban HCy szintje és a férfi rokonok korai cardiovascularis halálozása között találtak összefüggést (166). Munkánkban a debreceni hypertoniás serdülők homocystein szintje szignifikánsan meghaladta a normotóniásokét. A folyamat pathomechanizmusa nem teljes mértékben tisztázott, de a potenciális mechanizmusok mind károsítják az NO / endothelin-1 és következményesen a vasodilatatio / vasoconstrictio egyensúlyát, fokozzák az érrendszer kóros remodellingjét, felgyorsítva az atherosclerosis folyamatát (55).

Korábbi vizsgálatok alapján ismert a felnőtt fehérképeny hypertóniások magasabb szérumban HCy szintje (146, 167), serdülőknél hasonló adat munkánkat megelőzően nem látott napvilágot. Vizsgálatunkban - hasonlóan a nitrogén-monoxid szintnél észleltekhöz - a fehérképeny hypertóniás fiatalok szérumban homocystein szintje is meghaladta a normotóniásoknál észlelt értéket és a manifest hypertóniásokéhoz hasonlított. Ezen adatunk is azt támasztja alá, hogy a serdülőkori fehérképeny hypertonia nem ártalmatlan jelenség. Elképzelhető, hogy - hasonlóan a felnőttkorban észlelthez - a fehérképeny hypertóniás fiatalok egy részénél a későbbiekben manifest hypertonia alakul ki.

Korábban felnőtteknél a szérumban homocystein szintet a carotis intima-media vastagság független rizikófaktorának találták (168), míg más vizsgálatok ezt a megfigyelést nem tudták igazolni (169). Egy 1.111 fős, 27-77 éves ausztrál populációt tanulmányozó vizsgálat szintén pozitív kapcsolatot igazolt a szérumban homocystein szint és a carotis IMT között. Osztrák szerzők 18-22 éves nők szűrő vizsgálata során pozitív összefüggést tapasztaltak a szérumban homocystein és az IMT között (170). A serdülők esetén egyértelmű pozitív korrelációt bizonyítottunk a szérumban homocystein szint és az IMT között. Az általunk vizsgált populációhoz leginkább a Litwin és munkatársai által tanulmányozott hasonlítható, amelyben a szérumban HCy szintet az arteria femoralis vonatkozásában észlelték prediktívnek (171). Az általunk vizsgált hypertóniás serdülők száma jelentősen meghaladta a lengyel vizsgálatban résztvevőket, így elképzelhető, hogy emiatt észleltünk kifejezettebb kapcsolatot a HCy és az arteria carotis IMT között.

Korábban állatkísérletes modellben magas HCy szint esetén károsodott NOx mediált, áramlás indukált vasodilatációt észleltek (172). Vizsgálatunkban az NOx és a homocystein között direkt kapcsolatot nem tudtunk kimutatni, melynek magyarázatául szolgálhat, hogy a HCy a methionin anyagcsere köztes terméke, amely az ér endotheliumot számos úton keresztül befolyásolhatja, és a megváltozott NOS aktivitás csak az egyik lehetséges mechanizmus (173).

Serdülőkön végzett vizsgálatunk megerősíti a korábban felnőtteknél bizonyított szérumban homocystein és hypertónia közötti korrelációt. Másrészt serdülőkön azt is sikerült igazolnunk, hogy nem csak a manifest, hanem a fehérköpeny hypertóniásoknál is magasabb a szérumban HCy szint. Korábban csak felnőtt fehérköpeny hypertóniások esetén állt rendelkezésre hasonló adat. Az a tény, hogy nem mutatható ki különbség a serdülő fehérköpeny és a manifest hypertóniások szérumban homocystein szintje között, felvetheti, hogy az emelkedett szérumban homocystein serdülőkori hypertóniában akár önállóan is fokozhatja a cardiovascularis rizikót.

V.4.3. ACE gén polimorfizmus

Az ACE gén deletio/insertio polimorfizmusáról a korábbi vizsgálatok során megállapítást nyert, hogy az ACE keringő és szöveti aktivitását befolyásolja (174). Populáció alapú vizsgálatok bizonyították, hogy az ACE gén DD alléljének jelenléte férfiak esetén a hypertónia független rizikófaktor (175, 176), míg mások ezt nem tudták igazolni (177).

A különböző genotípusok gyakoriságának megoszlása hypertóniás betegekben etnikai és földrajzi tényezőktől is függ. A mi populációnk genotípus-megoszlása nagyjából megfelelt az Olaszországban és Ausztráliában megfigyelt arányoknak, és határozottan különbözött az Ázsiában észlelt adatoktól, ahol a DD típus igen ritka (178). Vizsgálatunk során a hypertóniás serdülőkben nem tudtunk összefüggést kimutatni az ACE genotípus és a hypertónia gyakorisága között. A kontroll, egészséges serdülőknél is meghatároztuk a genotípusok %-os megoszlását, az eredmények megegyeztek a primer hypertóniában szenvedők genotípus megoszlásával. A serdülők körében végzett további, ACE gén polymorfizmussal kapcsolatos vizsgálatok is hasonló eredményt mutattak (179).

Az ACE gén polimorfizmus és a bal kamra hypertrophia közötti oki kapcsolat jelenleg még vita tárgya. Pontremoli adatai szerint az ACE gén D allélje a célszerv-károsodások kialakulásának független rizikófaktor (58), bár e kérdés vonatkozásában ellentmondó adatok is napvilágot láttak (180). Saját vizsgálati populációnkban nem találtunk eltérést a különböző ACE genotípussal jellemezhető csoportok bal kamrai izomtömeg index értékei között. Felvetődik a kérdés, hogy csak a rövid ideje fennálló hypertónia miatt még nem jött létre pregnáns bal kamra hypertrophia, vagy valóban nincs összefüggés közte és az ACE gén polimorfizmus között. A rendelkezésre álló adatok alapján erre a kérdésre jelenleg nem tudunk egyértelműen válaszolni.

A közelmúltban Jeng és munkatársai összefüggést észleltek az intima-media megvastagodás mértéke és az ACE genotípusok között: azt találták, hogy magasabb IMT értékek fordulnak elő DD, mint II genotípus esetén (178), míg mások nem találtak ilyen irányú összefüggést (181). Finn szerzők - bár a DD genotípus esetén magas ACE aktivitást igazoltak - nem észleltek kapcsolatot az ACE polimorfizmus és a bal kamrai izomtömeg között (182). Saját vizsgálatainkban nem találtunk összefüggést az ACE genotípus és az IMT súlyossági foka között. Meg kell jegyeznünk, hogy a fenti vizsgálókhoz képest a mi populációnk jóval alacsonyabb esetszámot tartalmazott, amely komoly korlátként értékelhető. Egy retrospektív „power analízis” segítségével megállapítható, hogy az IMT szignifikáns különbségeinek kimutatásához szükséges összehasonlítás során a DI és a DD csoport esetén 247, a DD és II csoportnál 1521, míg a DI és II csoport összevetéséhez 499 személy vizsgálata lett volna szükséges. A serdülőkori hypertónia prevalenciáját 2%-nak feltételezve, a legnagyobb esetszámú csoportot figyelembe véve legalább 76.050 serdülőt kellett volna bevonnunk vizsgálatunkba ahhoz, hogy az ACE genotípus és az IMT kapcsolatát

elég erős statisztikai feltételek között tudjuk vizsgálni. A 230.000 lakosú Debrecen - adott időpontban - valamennyi középiskolása részt vett a vizsgálatban, azonban a teljes populáció létszáma „csak” 10.359 volt.

Az esetszám mellett a különbözőségek magyarázatához egyéb szempontokat is figyelembe kell venni, melyek közül talán a legfontosabb a vizsgált személyek életkora. A mi esetünkben az átlagéletkor 16,4 év volt, míg a Jeng munkacsoportja által végzett vizsgálatban ez 55-58 év között változott (178). Korábbi tanulmányokból tudjuk, hogy az életkor az IMT egyik meghatározó, független rizikófaktor (178, 183), azaz az életkor előrehaladtával az IMT nő. Mindezek mellett számos egyéb meghatározó tényezőt - hypercholesterinaemia, hypertrigliceridaemia, glükóz koncentráció - is figyelembe kell venni az IMT értékelésénél (178, 183). A vizsgált fiataloknál az egyéb cardiovascularis rizikófaktorok relatíve alacsony számban és enyhe formában fordultak elő, így az intima-media vastagság növekedéséért szinte kizárólag a hypertonia volt felelőssé tehető. Valószínű, hogy Jeng idősebb populációjában nagyobb lehetett a további rizikófaktorok (lipid-abnormalitások, szénhidrát anyagcserezavar) aránya. A különbségek harmadik magyarázata az a korábban közölt megfigyelés lehet, hogy az IMT és az ACE gén polimorfizmus között alacsony cardiovascularis rizikójú betegek esetén nincs összefüggés (184).

V.5. SZUBKLINIKUS CÉLSZERV-KÁROSODÁSOK VIZSGÁLATA

A tartósan emelkedett vérnyomás a célszerveken (szív, agyi erek, vese, szemfenéki erek) maradandó károsodást okoz. A célszerv-károsodások mértékét a hypertonia fennállási ideje és az emelkedett vérnyomás mértéke is befolyásolja. Annak ellenére, hogy a 15-18 éves fiataloknál nagy valószínűséggel nem túl régóta és relatíve enyhe formában áll fenn a magasvérnyomás-betegség, már kimutathatóak a szubklinikus célszerv-károsodás jelei. Serdülőkorban a hypertóniások célszerv-károsodásait meghatározó egyértelmű adatok, referencia értékek vizsgálatunk kezdetekor nem álltak rendelkezésre, ugyanakkor a felnőttkori kóros értékek nem voltak mérvadóak.

V.5.1. Retinopathia

Bár a serdülőkori célszerv-károsodások prevalenciája alacsony, irodalmi adatok alapján a retina artériáinak eltérése relatíve gyakran észlelhető (12, 29). Munkánk során a

vizsgált primer hypertoniás fiatalok 12%-ánál észleltünk retinopathiás szövődményt, mely minden esetben I. stádiumúnak felelt meg. Foster - eredményeinkhez hasonló - 8,6%-os gyakoriságot jelzett (185). Ugyanakkor más szerzők a gyermek- és serdülő hypertoniások felénél detektáltak retina eltérést (186), illetve a vérnyomás és a retina erek átmérője között negatív korrelációt észleltek (187). Egy serdülőkön végzett, közelmúltban megjelent, nagy esetszámú vizsgálat magas vérnyomásérték esetén a retina microvasculaturájának kóros eltérését észlelte a fundus digitális elemzése során (188). Az általunk észlelt és a korábban említett 50% (186) közötti jelentős különbség oka minden bizonnyal az, hogy a szűrővizsgálatunk során felismert, általában enyhe primer hypertoniával szemben a gondozott, gyakran secundaer hypertoniás egyéneken nagyobb számban és súlyosabb formában mutatható ki a célszerv-károsodás.

V.5.2. Microalbuminuria

A vese, mint célszerv károsodására utalhat a microalbuminuria (MAU), illetve súlyosabb esetben a szérum urea, kreatinin és húgysav érték kóros növekedése. Gyakran az urea- és a kreatinin érték normális, és a veseérintettség jele csak az emelkedett vizelet microalbumin és szérum húgysav szint (12, 14). Felnőttkorban a MAU a hypertonia által okozott vesekárosodás mértékére jellemző paraméter, másrészt önálló cardiovascularis rizikófaktor. A serdülőkori microalbuminuria pontos jelentősége kevésbé tisztázott, az azonban bizonyos, hogy gyakrabban észlelhető hypertonia esetén, illetve a vérnyomás és a MAU között pozitív korreláció áll fenn (189). A vizelet microalbumin vizsgálata során a primer hypertoniás csoportban - szemben a normotoniásokkal - háromszor gyakrabban észleltünk albuminüritést. A vizsgálatot két alkalommal megismételve minden tizedik hypertoniás fiatalnál konzekvens microalbuminuriát találtunk. Egy közelmúltban megjelent vizsgálat serdülőkori valódi hypertonia esetén 20%-os microalbuminuria gyakoriságot észlelt, míg fehérvörmény hypertoniában egyetlen alkalommal sem fordult elő (190).

V.5.3. Bal kamrai izomtömeg index

A hypertonia által okozott célszerv-károsodások közül - serdülőkorban is - a bal kamra hypertrophiával kapcsolatosan áll rendelkezésre a legtöbb adat. A szív ultrahang vizsgálata során a megnövekedett bal kamrai izomtömeg, illetve a septum és a hátsó fal megvastagodása önálló cardiovascularis rizikófaktor. A korábbi serdülőkön végzett

vizsgálatokban a bal kamrai izomtömeg index (LVMI) meghatározása során – a felnőttekhez hasonlóan – a Devereux képlet alapján számolt balkamrai izomtömeget (LVM) a testfelszínre korrigálták. Újabb adatok szerint serdülők esetén pontosabb eredményt kapunk, ha az LVM értéket a testmagasság 2,7. hatványával standardizáljuk (78, 79).

Stauboli és munkatársai 5-18 év közötti prehypertoniás és magasvérnyomás-betegségben szenvedő fiatalok esetén bal kamra hypertrophiát és nagyobb bal kamrai izomtömeg indexet (LVMI) észleltek (191). Bár a referencia adatok kis számú mintán alapulnak, azonban a serdülőkori hypertoniások 14-42%-ánál mutatható ki megnövekedett bal kamrai izomtömeg (192, 193). A debreceni hypertoniás fiatalok bal pitvar mérete, illetve bal kamrai septum és hátsó fal vastagsága egyértelműen meghaladta a kontroll csoport hasonló paramétereit, mely nem szerinti bontásban is megfigyelhető volt. A primer hypertoniás fiatalok közel 10%-ánál a septum és/vagy a hátsó fal vastagsága kóros tartományba esett, a normotoniás kontrollcsoportban ilyen eltérést nem észleltünk. A hypertoniás fiatalok bal kamrai izomtömeg indexe meghaladta a normotoniás csoportnál észlelt értéket. Irodalmi adatok alapján ismert, hogy egészséges, normotoniás fiúk bal kamrai izomtömeg indexe meghaladja a lányokét (194). Saját vizsgálatunkban a normotoniások összevetése során nem találtunk szignifikáns különbséget a két nem LVMI-e között. Ugyanakkor a hypertoniás fiúk bal kamrai izomtömeg indexe meghaladta a hypertoniás lányokét. Szemben irodalmi adatokkal (47), a debreceni fehérvérnyomású hypertoniás fiatalok bal kamrai izomtömeg indexe a normotoniás fiatalokéhoz hasonlított és szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a manifest hypertoniásoknál észlelt érték. Felnőttekori hypertonia esetén a LVMI emelkedett, mely pozitív korrelációt mutat a carotis IMT-vel (195). Serdülőkori hypertonia esetén korábban ilyen adatot nem közöltek. Vizsgálatunkban, a felnőtteknél tett korábbi megfigyelésekhez hasonlóan, a hypertoniás betegeknél az LVMI és az IMT között laza, de szignifikáns pozitív korrelációt észleltünk. Regressziós analízis segítségével elemeztük, hogy a LVMI kialakulására milyen hatással bírnak a fiatalok antropometriai jellemzői, vérnyomásértékei, anyagcsere paraméterei. Vizsgálataink során azt tapasztaltuk, hogy serdülőkorban a testtömeg és a systolés vérnyomás az LVMI két legfontosabb rizikófaktora. A felnőttekben észlelttől eltérően serdülőkori hypertonia esetén a lipid paraméterek nem játszottak meghatározó szerepet a fokozott LVMI kialakulásában (196, 197). Az eredmény - legalábbis részben - a két életkori csoport közötti különbségekkel,

a hypercholesterinaemia és a hypertrigliceridaemia eltérő expozíciós idejével, a fiatalok ritkább elhízásával, gyakoribb sportolásával magyarázható.

V.5.4. Arteria carotis intima-media vastagság

A felnőtt hypertóniásoknál észlelt megnövekedett arteria carotis intima-media vastagság (IMT) a szubklinikus atherosclerosis markere, mely jelzi a cardiovascularis események valószínűségét (198). Megnövekedett carotis IMT esetén - nemre és korra történt korrigálást követően - a szívinfarktus rizikója 1,4-3,2-szeres, a stroke rizikója 2,3-3,5-szeres, a teljes cardiovascularis rizikónövekedés 2,3-szeres (199). Lorenz metaanalízise több mint 37.000 felnőtt adatát elemezte: átlagosan 5,5 éves követés során a carotis intima-media 0,1 mm-es vastagság-növekedése a szívinfarktus kialakulásának gyakoriságát 10-15%-kal, a stroke valószínűségét 13-18%-kal növelte meg (200). Az atherosclerosisral összefüggő társbetegségek és célszerv-károsodások is bizonyítottan korrelálnak a carotis intima-media vastagsággal: ismert az összefüggés a vesefunkció-romlással (201), diabetes mellitus-szal (158), a szérum koleszterin-, LDL- és triglicerid szintekkel is (202).

Vizsgálatainkkal megállapítottuk, hogy magasvérnyomás-betegségben szenvedő serdülők arteria carotis communis IMT-je a normotóniás kontroll csoporthoz viszonyítva szignifikánsan nagyobb, mely különbség a két nem külön elemzése során is észlelhető. Eredményeink időpontjában más, serdülőkön végzett hasonló vizsgálat nem állt rendelkezésre. A felnőttkori adatokkal összehasonlítva megállapítható, hogy a serdülőkori hypertóniás betegek IMT átlagértékei kisebbek, mint a korábban közölt hypertóniás felnőtt értékek (203, 204), csak a maximális szélső értékeink (0,78 mm) felelnek meg a felnőttek átlagos IMT értékének. Ennek hátterében több ok áll. Egyrészt jól ismert, hogy az életkor az IMT független rizikótényezője (203, 205), másrészt az egyéb rizikófaktorok (hypercholesterinaemia, diabetes, dohányzás) gyakorisága és súlyossága is különbözik a serdülők és felnőttek között (203, 205). A legfontosabb különbség ugyanakkor a magasvérnyomás-betegség eltérő expozíciós ideje. Kimutatták, hogy a vérnyomás hosszú ideig tartó oszcillációi fokozzák az arteria carotisok "wall shear stress"-ét, amely másodlagosan gyorsítja az atheroscleroticus folyamatot (206), és ez a hatás hosszú távon nyilvánul meg (204). Az atherosclerosis előrehaladásában az életkor az egyik legfontosabb tényező: a fal-vastagság életkor-függő növekedése az arteria carotis communison évente körülbelül 0,01 mm (207), mely hypertónia és/vagy dohányzás esetén felgyorsul (208). A két

csoport között az életkori különbség 6 hónap volt, mely csak 0,005 mm különbséget magyarázhat a hypertoniás és a kontroll csoport között. Ugyanakkor a két csoport közötti IMT különbség 0,06 mm volt, mely 12-szer nagyobb, mint az a két csoport életkora közötti különbségből következne.

Szemben Raitakari tanulmányával (209), a hypertoniás serdülő fiúk és lányok intima-media vastagságában nem tudtunk eltérést kimutatni a két nem között. Ennek oka részben a hypertonia valószínűleg rövid fennállási ideje, illetve megemlítendő, hogy a debreceni fiatalok mind systolés, mind diastolés vérnyomása 10-10 Hgmm-mel magasabb volt, így az érfalakra krónikusan ható nagyobb nyíróerő következtében egyéb hatások is érvényesülhettek. A serdülők intima-media vastagsága szempontjából – hasonlóan az LVMI-nél észleltekhöz - a testtömeg és a systolés vérnyomás bizonyult leginkább rizikófaktornak. Hasonlóan az LVMI-nél észleltekhöz, a lipid paraméterek ebben az életkori csoportban az IMT meghatározásában sem töltöttek be érdemi szerepet.

Puato és munkatársai nemcsak enyhe manifeszt, hanem 18-45 éves felnőtt fehérköpeny hypertoniások carotis IMT-jét is nagyobbak találták, mint a normotoniásokét (210). Serdülőkön végzett vizsgálatunkban a normotoniás kontroll csoporthoz képest megnövekedett IMT-t találtunk fehérköpeny hypertonia esetén is, mely egyértelműen bizonyítja ezen állapot kedvezőtlen hatását. A serdülőkori fehérköpeny hypertonia esetén észlelt IMT megegyezett a manifeszt hypertoniásoknál mért értékekkel, mely a fehérköpeny hypertonia fokozott arteriosclerosist generáló hatását igazolja.

A fehérköpeny hypertoniás serdülők bal kamrai izomtömeg indexe a normotoniás kontrollcsoportéhoz, míg az a. carotis intima-media vastagsága a hypertoniásokéhoz hasonlít. Ez felveti annak a lehetőségét, hogy a célszerv-károsodások nem egyszerre, hanem szekvenciálisan alakulnak ki. Eredményeink alapján feltételezhető, hogy a folyamat szempontjából az érkárosodás az elsődleges, melyet a bal kamrai kóros remodelling és hypertrophia csak évekkel később követ. Mindezeket figyelembe véve egyre valószínűbb, hogy a célszerv-károsodás kialakulása már a magasvérnyomás-betegség korai szakaszában elkezdődik, és fehérköpeny-hypertonia esetén is megfigyelhető.

V.5.5. Cerebrovascularis reaktivitás

Az agyi erek autoregulációs mechanizmussal reagálnak az emberi szervezet vérnyomásának változására (211, 212). A normális agyi működéshez elengedhetetlen a

konstans vérátáramlás, melyet - a leginkább endothel által irányított - simaizom constrictio illetve dilatatio szabályoz. Az arteria cerebri mediában mért vérátáramlási sebesség az értágasságától, valamint az adott érterülethez tartozó rezisztencia arteriolák átmérőjétől függ. A rezisztencia-erek vasoconstrictiója csökkenti, vasodilatatioja pedig növeli a cerebri mediában mérhető vérátáramlási sebességet. Az irodalmi adatok alapján egyértelmű, hogy a hypertonia befolyásolja az agyi microvascularis funkciót, megváltozik a vasdilatator és vasoconstrictor kapacitás. Ez részben a cerebri arteriolák csökkent endothelin-dependens relaxációjával (213), másrészt az agyi erek fokozott nyugalmi tónusával kapcsolatos (214).

A korábbi vizsgálatokat felnőtteken végezték, a serdülőkori hemodinamikáról nem állt rendelkezésre adat. Vizsgálatunkban az arteria cerebri mediában transcranialis Dopplerrel (TCD) nyugalomban mérhető áramlási sebesség hypertóniás serdülőknél nagyobb volt, mint egészséges fiataloknál. A fehérköpeny hypertóniások nyugalmi vérátáramlási sebessége a két csoport között volt. A magasabb nyugalmi vérátáramlási sebesség elsősorban a hypertóniások nagyereinek vasoconstrictioja, kisebb mértékben a kiserek, az arteriolák vasodilatatioja - mely csökkenti a perifériás érellenállást - következtében jön létre. Az arteria cerebri mediában a normotóniásokon észlelt eredményeink hasonlóak Brouwers egészséges serdülőinek adataihoz (215). Néhány felnőtt populációban végzett vizsgálat nem észlelt különbséget a cerebri media áramlási sebességét illetően a hypertóniások és a normotóniások között (216), míg mások számottevő eltérésekről számoltak be (217). A részletesebb elemzéssel megállapítható, hogy a különbség elsősorban a fiatalokon végzett vizsgálatokban figyelhető meg. Jól ismert, hogy az életkor előrehaladtával az arteria cerebri media nyugalmi vérátáramlási sebessége csökken, így ez idősebb korban elfedheti a hypertóniások és a normotóniások között fiatalabb korban megfigyelt különbséget (218).

A cerebrovascularis reaktivitás a provokációs tesztek hatására az a. cerebri media vérátáramlásában bekövetkező százalékos változás. A CVR vizsgálatának egyszerű, széles körben elfogadott módja a légzésvisszatartásos teszt, melynek alapja, hogy a vizsgálat alatt emelkedik, illetve a hyperventillációs teszt, mikor is a vérben csökken a széndioxid szint. A széndioxid agyi erekre kifejtett vazodilatációs hatása jól ismert jelenség, amit először Kety és Schmidt még 1948-ban írt le (219). A széndioxid által kiváltott vazoreaktív hatás kemoreguláció útján valósul meg, mely a termelődő nitrogén-monoxidnak az erek simaizmaira kifejtett vasodilatatioját eredményezi. Károsodott endothel esetén romlik a széndioxid által kiváltott, azaz a kemoreguláció során bekövetkező vasodilatatio (220).

Másrészt a vazoregulációban a változó nyomásviszonyokhoz idomuló értágasság-változás (mechano-reguláció) is szerepet játszik (221).

Maeda és munkatársai felnőtt hypertóniásoknál a légzésvisszatartásos teszt segítségével mért CVR-t a normotóniásoknál rosszabbnak találták, míg határérték hypertóniásoknál kevésbé markáns vazodilatatio csökkenést észleltek (222). Egy lengyel vizsgálatban középkorú hypertóniás betegeknél hasonlóan mérsékeltebb cerebrovascularis reaktivitást észleltek (223). Szintén károsodott CVR-t észleltek felnőtteken olasz (224) valamint magyar (225) szerzők, légzésvisszatartásos, illetve acetazolamid segítségével történt vizsgálatok során. A károsodott CVR a tünetmentes hypertóniások ischaemiás stroke-jának rizikófaktora (226). A fehérállomány károsodását jelző, periventricularis elhelyezkedésű morfológiai elváltozás, a leukoaraiosis esetén a vizsgálatok e laesiok microvascularis eredetét igazolták, amelyre a csökkent cerebrovascularis reaktivitás utalt. (227). Pieinczak munkája alapján az is ismert, hogy a vérnyomáscsökkentő kezelés a CVR normalizálódását eredményezheti, tehát megfelelően beállított antihypertensív kezelés mellett a folyamat korai fázisában a microvascularis eltérés reverzibilis (70).

Az áramlási sebesség légzésvisszatartás (hypercapnia) hatására fokozódik, míg hyperventillatio (hypocapnia) esetén csökken. Saját, serdülőkön elvégzett vizsgálatunkban hasonló változásokat észleltünk a provokációs tesztek hatására. Légzésvisszatartást követően mind a hypertóniás, mind a normotóniás csoportban fokozódott a vérátáramlási sebesség. A cerebrovascularis reaktivitás, vagyis a vérátáramlásban észlelt százalékos változás a normotóniás és a hypertóniás csoport között szignifikáns különbséget mutatott: a magasvérnyomás-betegségben szenvedő fiatalok CVR-a csökkent volt a normotóniásokéhoz képest. Érdekes módon a fehéreköpeny hypertóniásokban volt a legkisebb a vérátáramlási sebesség növekedése, a cerebrovascularis reaktivitás, mely elmaradt a manifest hypertóniásoknál észlelttől. A hypertóniás fiatalokban a normotóniásokhoz képest észlelt csökkent CVR az arteriolák megváltozott funkciójára utal.

Felnőtt hypertóniások és normotóniások cerebrovascularis reaktivitását hyperventillatios tesztel vizsgálta Malatino, aki nem észlelt különbséget a két csoport CVR-e között (228). Vizsgálatunkban a hyperventillatit követő hypocapnia esetén mind a normotóniás, mind a hypertóniás fiatalok vérátáramlási sebessége csökkent. A CVR is különbözött: a hypertóniásoknál kisebb mértékű reakciót észleltünk, mely eredmény szintén az alkalmazkodási képesség károsodására utal. Megállapítható, hogy már a serdülőkori

hypertonia korai, tünetmentes szakaszában kimutatható a cereбрalis arteriolák megváltozott funkciója, a csökkent cerebrovascularis aktivitás. Megfigyelésünk – a légzésvisszatartás melletti CO₂ emelkedést követően a hypertóniások cereбрalis arterioláinak dilatatioja csökkent, illetve a hyperventillatiót követő hypocapnia után a cereбрalis arteriolák vasoconstrictioja mérséklődött – patofiziológiai jelentőségű, és klinikai következtetések nem vonhatók le belőlük.

Az endotheliumhoz kötött faktorok meghatározó szerepet játszanak a szervezet értónusának szabályozásában, így az agyi érrendszerben is. Hypertóniás betegeken a nitrogén-monoxidról igazolódott, hogy az agyi erek tónusának kémiai szabályozásában vesz részt, ugyanakkor szerepe a nyomásfüggő értónus szabályozásában elhanyagolható (229). A vascularis endothelium által termelt NO az agyi ereknek a hyper- és hypocapniával szembeni reakcióit (vasodilatatio illetve vasoconstrictio) befolyásolja (229): a CO₂-reaktivitási görbét balra tolja. Ez lehet az egyik magyarázata annak, hogy hypertóniás betegeken vazóaktív ingerek alkalmazását követően csökkent reaktivitás mérhető (230). A korábbi megfigyelések során az is igazolódott, hogy egészséges személyekben az NO rendszernek a cerebrovascularis reaktivitásra kifejtett hatása életkorfüggő (231). Vizsgálatunkig nem állt rendelkezésre információ arra vonatkozóan, hogy serdülőkori hypertóniában az NO/ endothelin egyensúly felbomlása hogyan befolyásolja az agyi erek reaktivitását. Hypertóniás serdülők arteria cerebri media nyugalmi vérátáramlási sebessége meghaladta a normotóniásoknál észleltet, illetve magasabb ET-1 és alacsonyabb NOx szintet észleltünk. A vérátáramlási sebesség és az ET-1 plazmaszintje között pozitív, a vérátáramlási sebesség és az NOx koncentrációja között negatív korrelációt figyeltünk meg. Figyelembe véve a vérátáramlási sebesség és az endothelialis faktorok között észlelt korrelációt, eredményeink arra utalnak, hogy az általunk vizsgált endothelialis faktorok domináns hatása a nagyobb ereken (az a. cerebri media), nem pedig a rezisztencia arteriolák területén valósul meg. Ez az összefüggés az áramlási sebesség és az NOx, valamint az ET-1 között vasoconstrictor (hyperventillatio) és vasodilatator (légzésvisszatartás) típusú vazoreaktivitás-ingerek esetén is megmaradt. Figyelembe véve, hogy a hypo- és a hypercapnia az agyi rezisztencia-erek szintjén valósítja meg érösszehúzó vagy értágító hatását, ez a megfigyelésünk is – indirekt úton - azt támasztja alá, hogy az NOx és az ET-1 hatása dominánsan a nagyerek területén érvényesül. A korábbi állatkísérletek (232) és humán vizsgálatok (230, 231) is amellet szólnak, hogy az agyi vazoreaktivitás csökkenésében az NO-rendszer egyensúlyzavarának

szerepe lehet. Megfigyeléseinket támogató adat, hogy egészséges személyekben hyper- és hypocapnia körülményei között az ET-1 koncentráció változatlan marad (233).

A korábbi összehasonlító vizsgálatok jó korrelációt mutattak a transcranialis Dopplerrel mért sebességek és a SPECT-tel, vagy a PET-tel mért véráramlás között (234), így a módszer az agyi vérátáramlás vizsgálata kapcsán széles körben elfogadottá vált. Annak ellenére, hogy a TCD vizsgálat jól reprodukálható (235), fontos hangsúlyozni a vizsgálat korlátjait is: a TCD nem az agyi erek vérátáramlását, hanem az ereken belül áramló vörösvértestek áramlási sebességét méri. Másrészt a légzésvisszatartásos teszttel kapcsolatos metodológiai korlátot is szükséges megemlíteni. Egyrészt nem mértük a kilégzett levegő CO₂ szintjét, másrészt a megfelelő technikájú belégzés, valamint a vizsgált személy kooperációja elengedhetetlen a jó vizsgálati eredményhez. Annak érdekében, hogy a beteg együttműködési készségéből adódó korlátokat minél tökéletesebben kiküszöböljük, a vizsgálatokat szükség szerint megismételtük. A kevésbé kooperáló személyek esetén a hátralevő idő ismertetésével, illetve az időmérőnek a beteg elé helyezésével lehetséges az együttműködési készség javítása. A hyperventillációs és a légzésvisszatartásos teszt az egyéb vazoreaktivitás tesztekkel összehasonlítva kielégítő szenzitivitással rendelkezik (236).

V.6. A SERDÜLŐKORI HYPERTONIA KOMPLEXITÁSA

A serdülőkori hypertóniások vizsgálata során elsősorban arra a kérdésre kerestük a választ, hogy a fiatalok „csak” magasvérnyomás-betegségben szenvednek, vagy egyéb eltérések is észlelhetőek-e már náluk. Felnőttkori hypertonia esetén jól ismert a rizikófaktorok, társbetegségek és célszerv-károsodások halmozódása. Választ igyekeztünk keresni arra a kérdésre, hogy a fiatal életkori csoportban a hypertonia betegség önállóan fordul-e elő, vagy már ebben az életkorban is esetleg egy sokkal összetettebb folyamat, egy komplex szindróma részjelenségeként jelentkezik.

A serdülőkori hypertóniások között jóval gyakrabban fordult elő testsúlytöbblet illetve elhízás, valamint a szénhidrát- és zsírsanyagcsere eltérések prevalenciája is magasabb. A 15-18 éves magasvérnyomás-betegségben szenvedőknél már kimutathatóak az endothel dysfunctio jelei: alacsonyabb nitrogén-monoxid és magasabb endothelin-1 szint észlelhető, illetve a szérum homocystein szint - mely önálló cardiovascularis rizikófaktor - is magasabb ebben az életkorban. A szubklinikus célszerv-károsodások tanulmányozása során is számottevő különbségeket észleltünk serdülőkorban, mikor a szűrővizsgálattal diagnosztizált

hypertonia általában enyhe és fennállási ideje – nagy valószínűséggel – rövid: a hypertóniás fiatalok bal kamrai izomtömeg indexe és az arteria carotis intima-media vastagsága szignifikánsan meghaladta a normotóniásokét. Az arteria cerebri mediában különböző provokációs tesztek hatására bekövetkező vérátáramlási sebesség változása, a cerebrovascularis reaktivitás is károsodott serdülőkori hypertonia esetén. Fenti szubklinikus célszerv-károsodások jelentős része nemcsak az ABPM-mel igazolt manifeszt hypertóniában, hanem serdülőkori fehérvérnyomás hypertóniában is kimutatható, mely egyértelműen kóros állapotot jelez.

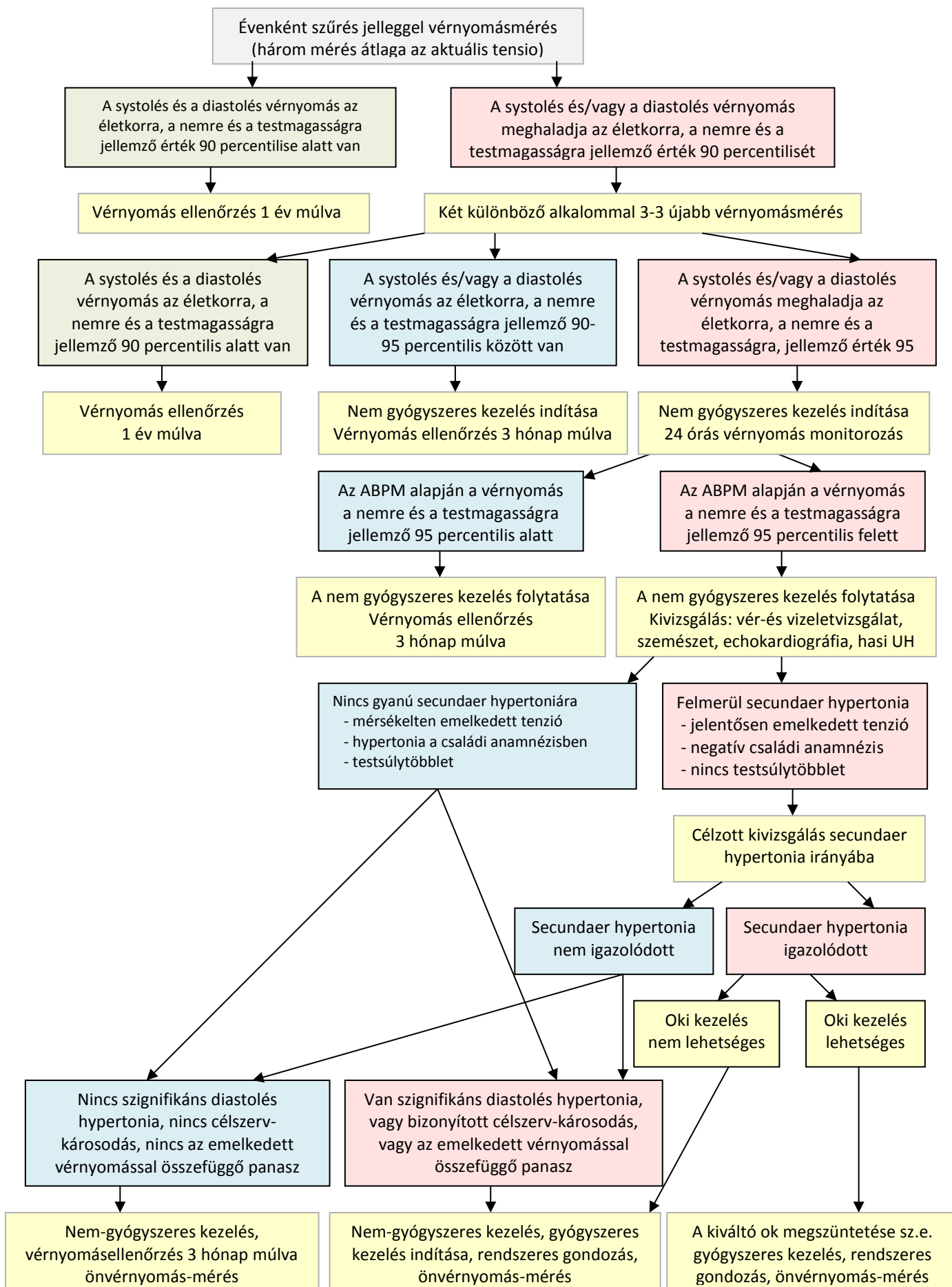
Tekintettel arra, hogy a 2,5%-os gyakorisággal előforduló serdülőkori hypertonia diagnosztizálására fájdalommentes, egyszerű és költséghatékony módon van lehetőség, a szűrővizsgálatok jelentősége nagy. A diagnózis időben történő felállításának fontosságát hangsúlyozza az a tény is, hogy már ebben az életkorban is számos szubklinikus célszerv-károsodás fennállása valószínűsíthető.

V.7. TEENDŐK SERDÜLŐKORI HYPERTONIA ESETÉN

V.7.1. A serdülőkori hypertonia diagnosztikus és terápiás algoritmus

A serdülőkori hypertonia - nemzetközi ajánlásokon alapuló (12, 13) - általunk módosított - diagnosztikus és terápiás protokollját a **4. ábra** szemlélteti.

4. ábra: A serdülőkori hypertonia diagnosztikájának és terápiájának javasolt algoritmus.



A debreceni serdülő fiatalok normális és kóros vérnyomásértékeinek a meghatározását követően megállapítottuk a serdülőkori hypertonia prevalenciáját. A rendelői körülmények között ismételten kórosan magas vérnyomás értékek esetén fontos a serdülők további ellenőrzése, a manifeszt és a fehérköpeny hypertoniások pontos elkülönítése, mely az ismételt otthoni vérnyomásmérések mellett (237) 24 órás ambuláns vérnyomás-monitorozás segítségével lehetséges (238, 239). A pontos diagnózis felállításával elkerülhetjük a fehérköpeny hypertoniások felesleges gyógyszeres kezelését, az azzal kapcsolatos nemkívánatos hatásokat. Másrészt ABPM-mel igazolt hypertonia esetén világos képet kapunk annak súlyosságáról, valamint a vérnyomásértékek napszaki ingadozásáról. Eredményeink rámutattak arra, hogy a serdülőkori hypertonia nem kizárólag a vérnyomás emelkedésével járó állapot, hanem egy olyan szindróma, ahol a rizikófaktorok halmozódása mellett már szubklinikus célszerv-károsodások jelei is kimutathatóak. Fentiek, valamint a serdülőkori és a felnőttkori vérnyomás közötti ismert szoros korreláció miatt a serdülőkori hypertonia időben történő felismerése kiemelt jelentőségű feladat, melyre – tekintettel annak panasz- és tünetmentességére – szűrővizsgálatok végzésével van lehetőség.

V.7.2. Teendők serdülőkori fehérköpeny hypertoniában

A teendők megegyeznek a serdülőkori valódi fehérköpeny hypertonia (emelkedett rendelői eredmények mellett az ABPM normális adatokat mutat) és magas-normális vérnyomás (vagy más szóval határérték hypertonia) esetén, mely utóbbi az életkorra, nemre és testmagasságra bontott alcsoport 90-95 percentilis vérnyomásértékeit jelenti. Fentiek miatt – mint ahogy korábban is említettük – a két csoportot összevontan fehérköpeny hypertonia elnevezés alatt tárgyaljuk.

A serdülőkori fehérköpeny hypertonia diagnózisának a felállítását követően is szükséges a cardiovascularis rizikó felmérése. A családi anamnézis korai, familiárisan halmozódó cardio- és cerebrovascularis betegségekre deríthet fényt. Fontos a dohányzás és túlzott alkoholfogyasztás felmérése. Ismert a fehérköpeny hypertonia illetve az elhízás, a dyslipidaemia és a diabetes mellitus közötti összefüggés, ezért ezek egyidejű szűrése is szükséges. Tekintettel arra, hogy a serdülőkorban észlelt fehérköpeny hypertonia esetén is kimutathatóak endothel károsodásra és szubklinikus célszerv-károsodásra utaló adatok, ezért ezen fiatalok kivizsgálása, gondozása kiemelt jelentőségű. A serdülőkori fehérköpeny hypertoniások cardiovascularis rizikója a manifeszt hypertoniásokénál alacsonyabb, de a

normotoniásoknál egyértelműen magasabb, így a felnőttkorhoz hasonlóan szintén átmenetnek tekinthető az egészséges és a nyilvánvalóan kóros állapotok között.

Serdülőkori fehérköpeny hypertoniában nem-gyógyszeres terápia szükséges, melynek mind rövid-, mind hosszú-távú kedvező hatásai egyértelműek. A komplex életmódbeli változtatások közül külön hangsúlyozandó a testsúlytöbblet, az elhízás mérséklése (240), mely nem csak a vérnyomás csökkenését eredményezi, hanem ezen túlmutatóan is kedvező cardiovascularis rizikócsökkentő hatással bír (241). A rendszeres dinamikus testmozgás bevezetése mellett fontos a sófogyasztás csökkentése (242), a telített zsírsavak helyett a telítetlen zsírsavak preferálása (243), a finomított szénhidrátok megszorítása (244). A serdülőkori fehérköpeny hypertonia esetén a nemzetközi ajánlások alapján nem indokolt gyógyszeres kezelés (245).

V.7.3. Teendők serdülőkori manifest hypertoniában

A serdülőkori hypertonia diagnózisának felállítását, majd megerősítését követően szükséges az aetiopathogenesis tisztázása. Secundaer hypertonia esetén - amennyiben lehetséges - oki terápiára kell törekedni. Vizsgálatunkban a nyolc secundaer hypertoniás fiatal közül három esetben véleményeztük orális anticoncipiens szedését a hypertonia hátterében; náluk a fogamzásgátló elhagyását követően a vérnyomás normalizálódott. A három renoparenchymás hypertoniásnál, illetve az egyik renovascularis eredetű esetről (egyoldali arteria renalis szájadék szűkület) a nem gyógyszeres kezelési lehetőségek mellett kis adag ACE-gátlót adtunk, míg a fibromuscularis dysplasiás esetet, a kétoldali érintettséget is figyelembe véve, verapamil származékkal kezeltük.

Igazolt primer hypertonia esetén a fehérköpeny hypertoniánál részletezettel megegyező nem-gyógyszeres kezelést kell indítani. A non-farmakológiai kezelési lehetőségek közül kiemelkedő a jelentősége túlsúly esetén a testsúly csökkentésének, a fizikai aktivitás fokozásának, illetve diétás módosításoknak. A súlyos hypertoniát leszámítva első lépésként a nem-gyógyszeres kezelést önmagában kell alkalmazni (12, 14, 24). A vérnyomáscsökkentő gyógyszeres kezelés hagyományos formáit a súlyos hypertoniások, illetve azok számára kell fenntartani, akiknél a non-farmakológiai kezelés ellenére a vérnyomás tartósan emelkedett marad. A gyógyszeres kezelést a nem gyógyszeres terápia mellett szükséges alkalmazni. A serdülőkori hypertonia gyógyszeres kezelésével általában 6-12 hónapot is várhatunk. A gyógyszeres kezelés azonnali indításának hármaskindikációja van: a./ szignifikáns diastolés

hypertonia, b./ bizonyított célszerv-károsodás, c./ az emelkedett vérnyomással összefüggésben levő panaszok és tünetek (12, 14, 24).

Gyógyszeres kezelés alkalmazása esetén a cél a vérnyomás 95 percentilis alá csökkentése. Serdülőkori hypertóniában a beteg compliance megtartása érdekében minél egyszerűbb terápiás javaslattal kell elérni a célvérnyomást. A vérnyomáscsökkentő kezelésnek a beteg anamnéziséből, a vérnyomás kiindulási értékétől, a válasz fokától és az esetleges mellékhatások megjelenésétől függően individualizáltnak kell lennie. Korábban béta-blokkolókat és diuretikumot javasoltak; ezeket a készítményeket változatlanul hatékonynak tartják. Primer hypertóniában a fokozott sympathicus túlsúly, a tachycardisálódási hajlam, vagy mitralis prolapsus esetén az első választandó készítmény általában a béta-blokkoló. Az utóbbi években az ACE-gátlók (vagy angiotenzin receptor blokkolók) csoportja a felnőttkori vérnyomáscsökkentő kezelés elsődleges készítménye lett, nemcsak a jó vérnyomáscsökkentő hatás, hanem a célszervekre (szív, perifériás erek, vese) kifejtett kedvező effektus miatt. Gyakorlatilag csak a kétoldali arteria renalis szűkület okoz ellenjavallatot a glomerulus filtráció súlyos csökkentése miatt. Az ACE-gátlók teratogén hatása miatt a serdülő lányok kezelése esetén fokozott körültekintés szükséges.

Valamennyi primer hypertóniás fiatal nem-gyógyszeres terápiás javaslattal láttuk el. A diagnózis felállításakor gyógyszeres kezelést csak célszerv-károsodás esetén, vagy jelentősen emelkedett tenzió esetén indítottunk: egy előre készített terápiás algoritmus alkalmazása mellett 13 fiatalnál béta-blokkoló, 10 esetben ACE-gátló kezelést alkalmaztunk. A három, illetve a hat havi kontrollt követően, amennyiben a nem-gyógyszeres kezelés mellett nem normalizálódott a vérnyomás, gyógyszeres terápiát is indítottunk. A fél éves ellenőrzést követően összesen 51 fiatalnak javasoltunk vérnyomáscsökkentő gyógyszert: 32 esetben béta-blokkolót, 17 esetben ACE-gátlót, míg 2 esetben a fenti két vérnyomáscsökkentő kombinációját alkalmaztuk.

VI. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

1. Közép-Kelet Európában elsőként végeztünk több mint 10.000 fiatalt érintő, populáció alapú szűrővizsgálatot a magasvérnyomás-betegség szempontjából a 15-18 éves serdülők között. Meghatároztuk a régióra jellemző, korra, nemre és testmagasságra bontott alcsoportok normális és kóros vérnyomásértékeit.
2. Eredményeinket összehasonlítottuk a jelenleg érvényben levő, az Egyesült Államokban készült serdülőkori hypertonia ajánlással. Felhívtuk a figyelmet a számottevő különbségekre, melynek lehetséges magyarázatával (eltérő testtömeg, testmagasság) is szolgáltunk. Hangsúlyoztuk, hogy minden földrajzi régiónak szükséges a saját normálértékek megalkotása.
3. Epidemiológiai adatokat gyűjtöttünk a cardiovascularis rizikótényezők serdülőkori prevalenciájáról és a vérnyomással való kapcsolatáról, majd hazánkban elsőként modellt készítettünk a serdülőkori vérnyomást befolyásoló tényezőkről, melyek közül a nem és a testtömeg-index szerepe bizonyult kiemelkedőnek.
4. A populáció alapú szűrővizsgálat kapcsán - az emelkedett eseti vérnyomású fiataloknál ismételt méréseket végezve - Magyarországon elsőként határoztuk meg a serdülőkori hypertonia pont-prevalenciáját, mely a vizsgálat időpontjában 2,53% volt.
5. Az ismételt eseti mérésekkel hypertóniásnak véleményezett fiatalok esetén - hazánkban elsőként - ambuláns vérnyomás-monitorozással pontosítottuk a diagnózist: elkülönítettük a valódi-, és a fehérköpeny-hypertóniásokat (61% illetve 39%). Eredményünk a pontos diagnózis érdekében az ABPM szükségességét hangsúlyozza.
6. Serdülőkori hypertóniában endothel dysfunctiot észleltünk: a plazma nitrogén-monoxid koncentráció csökkent, az endothelin-1 szint növekedett. A két faktor között - nemzetközi viszonylatban is elsőként - negatív korrelációt bizonyítottunk. A nitrogén-monoxid és a vérnyomásértékek között negatív, az endothelin-1 és a vérnyomásértékek között pozitív összefüggést mutattunk ki. Elsőként igazoltuk, hogy a fehérköpeny hypertóniás serdülők nitrogén-monoxid szintje alacsonyabb, homocystein szintje magasabb, mint a normotóniásoknál észlelt értékek.
7. Az ACE gén polimorfizmus és a serdülőkori hypertonia között nem találtunk összefüggést. Ismereteink szerint elsőként elemeztük az ACE gén polimorfizmus és a serdülőkori célszerv-károsodások kapcsolatát: érdemi különbséget nem tapasztaltunk.

8. Nemzetközi viszonylatban is elsőként igazoltuk a serdülőkori hypertóniások megnövekedett carotis intima-media vastagságát; mindezek mellett nagyobb bal kamrai izomtömeg indexet is észleltünk. Szintén elsőként bizonyítottuk, hogy a fehérköpeny hypertóniás serdülők intima-media vastagsága meghaladja a normotóniásokét és megegyezik a manifest hypertóniásokéval. A fehérköpeny hypertóniás serdülők bal kamrai izomtömeg indexe a normotóniásokéhoz hasonlított.
9. A célszerv-károsodások kialakulásában (bal kamrai izomtömeg index, intima-media vastagság) potenciálisan szerepet játszó tényezők közül a systolés vérnyomás és a testtömeg szerepe volt a legkifejezettebb. Elsőként igazoltuk, hogy hypertóniás serdülőknél az endothelin-1 koncentráció és a homocystein szint illetve az intima-media vastagság között szignifikáns pozitív korreláció áll fenn.
10. Nemzetközi viszonylatban is elsőként állapítottuk meg, hogy a serdülőkori hypertóniások agyi arterioláinak reaktivitása csökkent a normotóniás kontrollhoz képest. Szintén elsőként közöltük, hogy a fehérköpeny hypertóniás serdülők esetén is megfigyelhető a cerebrovascularis reaktivitás károsodása, azaz a célszervek között az agy arteriolái is érintettek.

VII. IRODALOMJEGYZÉK

1. World Health Organization, World Heart Federation, World Stroke Organization. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control: policies, strategies, and interventions. 2011. http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564373_eng.pdf
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med, 3(11):e442; 2006.
<http://www.who.int/healthinfo/statistics/bodprojectionspaper.pdf>
3. World Health Organization. Noncommunicable Diseases Country Profiles 2011, 2012. http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502283_eng.pdf
4. Alexander RW. Hypertension and the pathogenesis of atherosclerosis: oxidative stress and the mediation of arterial inflammatory response: a new perspective. Hypertension, 25:155-161; 1995.
5. Szegedi J. A hypertoniabetegség epidemiológiája. In: A hypertonia kézikönyve. Ed: Farsang Cs 2010; Medintel Könyvkiadó, Budapest. pp.13-30.
6. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. Hypertension, 25:305-313; 1995.
7. Berenson GS, Srinivasan SR, Hunter SM, Nicklas TA, Freedman DS et al. Risk factors in early life as predictors of adult heart disease: The Bogalusa Heart Study. Am J Med Sci, 298(3):141-151; 1989.
8. Feber J, Ahmed M. Hypertension in children: new trends and challenges. Clin Sci (Lond), 119(4):151-61; 2010.
9. Adrogué HE, Sinaiko AR. Prevalence of hypertension in junior high school-aged children: effect of new recommendations in the 1996 Updated Task Force Report. Am J Hypertens, 14:412-414; 2001.
10. Shohat M, Shohat T, Mimouni M, Nitzan M, Danon YL. Hypertension in Israeli Adolescents: Prevalence According to Weight, Sex and Parental Origin. Am J Public Health, 79(5):582-585; 1989.
11. Rosner B, Cook N, Portman R, Daniels S, Falkner B. Blood Pressure Differences by Ethnic Group Among United States Children and Adolescents. Hypertension, 54(3):502-508; 2009.
12. The Fourth Report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics, 114:555-576; 2004.

13. Sorof JM, Lai D, Turner J, Poffenbarger T, Portman RJ. Overweight, ethnicity, and the prevalence of hypertension in school-aged children. *Pediatrics*, 113(3 Pt 1):475-82; 2004.
14. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I et al. European Society of Hypertension. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*, 27(9):1719-1742; 2009.
15. Hansen ML, Gunn PW, Kaelber DC. Underdiagnosis of hypertension in children and adolescents. *JAMA*, 298(8):874-879; 2007.
16. Robinson RF, Batisky DL, Hayes JR, Nahata MC, Mahan JD. Body mass index in primary and secondary pediatric hypertension. *Pediatr Nephrol*, 19(12):1379-1384; 2004.
17. Chen X, Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis. *Circulation*, 117(25):3171-3180; 2008.
18. Adams-Campbell LL, Ukoli FA, Silverman JA, Omene JA, Nwanko MU, Kuller LH. Tracking of blood pressure and anthropometric measures in Nigerian children. *J Hum Hypertens*, 6(1):47-51; 1992.
19. Gillmann MW, Cook NR. Blood pressure measurement in childhood epidemiological studies. *Circulation*, 92(4):1049-1057; 1995.
20. Elkasabany AM, Urbina EM, Daniels SR, Berenson GS. Prediction of adult hypertension by K4 and K5 diastolic blood pressure in children: the Bogalusa Heart Study. *J Pediatr*; 132(4):687-692; 1998.
21. Török E, Gyárfás I, Csukás M. Prediction of stable high blood pressure in adolescents. *Clin Exp Hypertens*, 8(4-5):547-555; 1986.
22. Beckett LA, Rosner B, Roche AF, Guo S. Serial changes in blood pressure from adolescence into adulthood. *Am J Epidemiol*, 135:1166-1177; 1992.
23. Nelson MJ, Ragland DR, Syme SL. Longitudinal prediction of adult blood pressure from juvenile blood pressure levels. *Am J Epidemiol*, 136:633-645; 1992.
24. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: A Working Group Report from the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics*, 98(4):649-658; 1996.
25. American Academy of Pediatrics. Recommendations for preventive pediatric health care. *Pediatrics*, 96:373-374; 1995.

26. American Heart Association. Integrated cardiovascular health promotion in childhood. A statement for health professionals from the Subcommittee on Atherosclerosis and Hypertension in Childhood of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Circulation*, 85:1638-1650; 1992.
27. Gillman MW, Cook N, Rosner B, Evans DA, Keough ME et al. Assessing the validity of childhood blood pressure screening: unbiased estimates of sensitivity, specificity and predictive values. *Epidemiology*, 3:40-46; 1992.
28. O'Brien E, Waeber B, Parati G, Staessen J, Myers MG on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. *BMJ*, 322:581-586; 2001.
29. Parati G, Mendis S, Abegunde D, Asmar R, Mieke S et al; World Health Organization. Recommendations for blood pressure measuring devices for office/clinic use in low resource settings. *Blood Press Monit*, 10(1):3-10; 2005.
30. Rithalia SV, Edwards D. Comparison of oscillometric and intra-arterial blood pressure and pulse measurement. *J Med Eng Technol*, 18(5):179-181; 1994.
31. Lithell H, Berglund L. Validation of an oscillometric blood pressure measuring device: a substudy of the HOT study. Hypertension Optimal Treatment. *Blood Press*, 7(3):149-152; 1998.
32. Task Force on Blood Pressure Control in Children, Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children - 1987. *Pediatrics*, 79(1):1-25; 1987.
33. Goonasekera CDA, Dillon MJ. Measurement and interpretation of blood pressure. *Arch Dis Child*, 82:261-265; 2000.
34. A Magyar Hypertonia Társaság állásfoglalása és ajánlása. A hypertoniabetegség felnőttkori és gyermekkori kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei. *Hypertonia és Nephrologia*, 13(S2):81-168; 2009.
35. Chen X, Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis. *Circulation*, 117: 3171–3180; 2008.
36. Sorof JM, Portman RJ. Ambulatory blood pressure measurements. *Curr Opin Pediatr*, 13:133-137; 2001.
37. Lurbe E, Sorof JM, Daniels SR. Clinical and research aspects of ambulatory blood pressure monitoring in children. *J Pediatr*, 144:7-16; 2004.

38. Portman RJ, Yetman RJ, West MS. Efficacy of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in children. *J Pediatr*, 118:842-849; 1991.
39. Reusz GS, Hóbor M, Tulassay T, Sallay P, Miltényi M. 24 hour blood pressure monitoring in healthy and hypertensive children. *Arch Dis Child*, 70:90-94; 1994.
40. Pickering TG, Coats A, Mallion JM, Mancia G, Verdecchia P. Blood Pressure Monitoring. Task force V: White-coat hypertension. *Blood Press Monit*, 4(6):333-341; 1999.
41. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Quarti-Trevano F et al. Long-term risk of sustained hypertension in white-coat or masked hypertension. *Hypertension*, 54(2):226-232; 2009.
42. Puchades R, Ruiz-Nodar JM, Blanco F, Rodríguez F, Gabriel R, Suárez C. White-coat hypertension in the elderly. Echocardiographic analysis. A substudy of the EPICARDIAN project. *Rev Esp Cardiol*, 63(11):1377-1381; 2010.
43. Palatini P, Mormino P, Santonastaso M, Mos L, Dal Follo M et al. Target-organ damage in stage I hypertensive subjects with white coat and sustained hypertension: results from the HARVEST study. *Hypertension*, 31(1):57-63; 1998.
44. Nakashima T, Yamano S, Sasaki R, Minami S, Doi K et al. White-coat hypertension contributes to the presence of carotid arteriosclerosis. *Hypertens Res*, 27(10):739-745; 2004.
45. Puato M, Palatini P, Zanardo M, Dorigatti F, Tirrito C et al. Increase in Carotid Intima-Media Thickness in Grade I Hypertensive Subjects White-Coat Versus Sustained Hypertension. *Hypertension*, 51(5):1300-1305; 2008.
46. Fagard RH, Stolarz K, Kuznetsova T, Seidlerova J, Tikhonoff V, et al. Sympathetic activity, assessed by power spectral analysis of heart rate variability, in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension. *J Hypertens*, 25(11):2280-2285; 2007.
47. Stabouli S, Kotsis V, Tzoumanidis S, Papamichael C, Constantopoulos A, Zakopoulos N. White-coat and masked hypertension in children: association with target-organ damage. *Pediatr Nephrol*, 20(8):1151-1155; 2005.
48. Lande MB, Meagher CC, Fisher SG, Belani P, Wang H, Rashid M. Left ventricular mass index in children with white coat hypertension. *J Pediatr*, 153(1):50-54; 2008.
49. Duffy SJ, Tran BT, New G: Continuous release of vasodilator prostanoids contributes to regulation of resting forearm blood flow in humans. *Am J Physiol*, 274:78-83; 1998.

50. Haynes WG, Ferro CJ, O’Kane KP, Somerville D, Lomax CC, Webb DJ. Systemic endothelin receptor blockade decreases peripheral vascular resistance and blood pressure in humans. *Circulation*, 93:1860-1870; 1996.
51. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol*, 24:1468-1474; 1994.
52. Migdalis IN, Kalogeropoulou K, Liopoulou V, Varvarigos N, Karmaniolas KD, Mortzos G. Progression of carotid atherosclerosis and the role of endothelin in diabetic patients. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*, 108:27-37; 2000.
53. Kelm M. The L-arginine-nitric oxide pathway in hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 5(1):80-86; 2003.
54. Abraham JM, Cho L. The homocysteine hypothesis: still relevant to the prevention and treatment of cardiovascular disease? *Cleve Clin J Med*, 77(12):911-918; 2010.
55. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*, 362: 801-809; 1993.
56. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Salanti G. Homocysteine lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev*, 7;(4):CD006612; 2009.
57. Clarke R, Halsey J, Bennett D, Lewington S. Homocysteine and vascular disease: review of published results of the homocysteine-lowering trials. *J Inherit Metab Dis*, 34(1):83-91; 2011.
58. Pontremoli R, Ravera M, Viazzi F, Nicolella C, Berrutti V et al. Genetic polymorphism of the renin-angiotensin system and organ damage in essential hypertension. *Kidney Int*, 57:561-569; 2000.
59. Levy D, Savage DD, Garrison RJ, Anderson KM, Kannel WB, Castelli WP. Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. *Am J Cardiol*, 59:956-960; 1987.
60. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med*, 114:345-352; 1991.
61. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*, 57:450-458; 1996.

62. McNiece KL, Gupta-Malhotra M, Samuels J, Bell C, Garcia K et al. Left ventricular hypertrophy in hypertensive adolescents: analysis of risk by 2004 National High Blood Pressure Education Program Working Group staging criteria. *Hypertension*, 50:392-395; 2007.
63. Cobble M, Bale B. Carotid intima-media thickness: knowledge and application to everyday practice. *Postgrad Med*, 122(1):10-18; 2010.
64. Corrado E, Rizzo M, Coppola G, Fattouch K, Novo G et al. An update on the role of markers of inflammation in atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*, 17(1):1-11; 2010.
65. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg*, 57(6):769-774; 1982.
66. Panerai RB. Transcranial Doppler for evaluation of cerebral autoregulation. *Clin Auton Res*, 19(4):197-211; 2009.
67. Zhang P, Huang G, Shi X. Cerebral vasoreactivity during hypercapnia is reset by augmented sympathetic influence. *J Appl Physiol*, 110(2):352-358; 2011.
68. Zavoreo I, Demarin V. Breath holding index and arterial stiffness as markers of vascular aging. *Curr Aging Sci*, 3(1):67-70; 2010.
69. Silvestrini M, Venieri F, Pasqualetti P. Impaired cerebral vasoreactivity and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA*, 283:2122-2127; 2000.
70. Pieniazek W, Dimitrow PP, Jasinski T. Comparison of the effect of perindopril and acebutolol on cerebral hemodynamics in hypertensive patients. *Cardiovasc Drugs Ther*, 15:63-67; 2001.
71. Artigao M, Llavador J, Rubio M, Torres C, Lopez J, Sanchis C. Evaluation of two devices for self-measurement of blood pressure according to the British Hypertension Society Protocol: the OMRON M4 and MX2. *Am J Hypertens*, 16:276; 1998.
72. Stergiou GS, Yiannes NG, Rarra VC. Validation of the Omron 705 IT oscillometric device for home blood pressure measurement in children and adolescents: the Arsakion School Study. *Blood Press Monit*, 11(4):229-234; 2006.
73. Coleman A, Freeman P, Steel S, Shennan A. Validation of the Omron 705IT (HEM-759-E) oscillometric blood pressure monitoring device according to the British Hypertension Society protocol. *Blood Press Monit*, 11(1):27-32; 2006.

74. Ling J, Ohara Y, Orime Y, Noon GP, Takatani S. Clinical evaluation of the oscillometric blood pressure monitor in adults and children based on the 1992 AAMI SP-10 standards. *J Clin Monit*, 11(2):123-130; 1995.
75. Green LC, Wagner DA, Glogowsky J, Skipper PL, Wishnok JS, Tannenbaum SR. Analysis of nitrate, nitrite, and 15 N nitrate in biological fluids. *Anal Biochem*, 126:131-138; 1982.
76. Galli F, Varga Z, Balla J, Ferraro B, Canestrari F, Floridi A. Vitamin E, lipid profile, and peroxidation in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 59(Suppl 78):148-154; 2001.
77. Huang XH, Koivula T, Ilveskoski E, Karhunen PJ, Rantalaiho V et al. Fast 5-hour determination of angiotensin-converting enzyme genotypes from blood by SDS-PAGE using PhastSystem. *Clin Chim Acta*, 264:57-64; 1997.
78. Daniels SR, Kimball TR, Morrison JA, Khoury P, Meyer RA. Indexing left ventricular mass to account for differences in body size in children and adolescents without cardiovascular disease. *Am J Cardiol*, 76:699–701; 1995.
79. Sorof JM, Cardwell G, Franco K, Portman RJ. Ambulatory blood pressure and left ventricular mass index in hypertensive children. *Hypertension*, 39(4):903-908; 2002.
80. Barna I, Keszei A., Dunai A. Evaluation of Meditech ABPM-04 ambulatory blood pressure measuring device according to British Hypertension Society Protocol. *Blood Pressure Monit*, 3:363-368; 1998.
81. O'Brien, Coats A, Owens P, Petrie J, Padfield PL et al. Use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: recommendations of the British Hypertension Society. *BMJ*, 320:1128-1134; 2000.
82. Soergel M, Kirrschtein M, Busch C, Danne T, Gellermann J et al. Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: A multicentres trial including 1141 subjects. *J Pediatr*, 130:178-184; 1997.
83. Report of the Task Force on Blood Pressure Control in Children. *Pediatrics*, 59:797-820; 1977.
84. Milligan RA, Burke V, Dunbar DL, Spencer M, Balde E et al. Associations between lifestyle and cardiovascular risk factors in 18-year-old Australians. *J Adolesc Health*, 21(3):186-195; 1997.
85. Beilin LJ. Alcohol related hypertension. In: *Mild Hypertension*. Ed: Strasser T and Ganten D. 1987; Raven Press, New York. pp.147-157.

86. Cordente-Martínez CA, García-Soidán P, Sillero-Quintana M, Stirling JR. Correlations between the blood pressure and other health variables in Spanish adolescents. *Int J Adolesc Med Health*, 21(4):635-651; 2009.
87. Paulus D, Saint-Remy A, Jeanjean M. Blood pressure during adolescence: a study among Belgian adolescents selected from a high cardiovascular risk population. *Eur J Epidemiol*, 15(9):783-790; 1999.
88. Sharma BK, Sagar S, Wahi PL, Talwar KK, Singh S, Kumar L. Blood pressure in schoolchildren in Northwest India. *Am J Epidemiol*, 134:1417-1426; 1991.
89. Soyannwo MA, Kurashi N, Gadallah M, Hams J, el-Essawi O et al. Blood pressure pattern in Saudi population of Gassim. *Afr J Med Med Sci*, 27(1-2):107-116; 1998.
90. Akinkugbe FM, Akinwolere AO, Kayode CM. Blood pressure patterns in Nigerian adolescents. *West Afr J Med*, 18(3):196-202; 1999.
91. Ostchega Y, Carroll M, Prineas RJ, McDowell MA, Louis T et al. Trends of elevated blood pressure among children and adolescents: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1988-2006. *Am J Hypertens*, 22(1):59-67; 2009.
92. Túri S, Baráth A, Boda K, Tichy M, Károly E. Blood pressure reference tables for Hungarian adolescents aged 11-16 years. *Kidney Blood Press Res*, 31(1):63-9; 2008.
93. Anand NK, Tandon L. Prevalence of hypertension in schoolgoing children. *Indian Pediatr*, 33(5):377-381; 1996.
94. Rosner B, Prineas R, Daniels SR, Loggie J. Blood pressure differences between blacks and whites in relation to body size among US children and adolescents. *Am J Epidemiol*, 151(10):1007-1019; 2000.
95. Verma M, Chhatwal J, George SM. Obesity and hypertension in children. *Indian Pediatr*, 31:1065-1069; 1994.
96. Sorof JM, Poffenbarger T, Franco K, Bernard L, Portman RJ. Isolated systolic hypertension, obesity, and hyperkinetic hemodynamic states in children. *J Pediatr*, 140(6):660-666; 2002.
97. Berenson GS, Cresanta J, Webber LS. High blood pressure in the young. *Ann Rev Med*, 35:535-560; 1984.
98. Munger RG, Prineas RJ, Gomez-Marin O. Persistent elevation of blood pressure among children with a family history of hypertension: the Minneapolis Children's Pressure Study. *J Hypertens*, 8:647-653; 1988.

99. Himmelmann A, Svensson A, Hansson L. Blood pressure and left ventricular mass in children with different maternal histories of hypertension: the Hypertension in Pregnancy Offspring Study. *J Hypertens*, 11(3):263-268; 1993.
100. Mo R, Omvik P, Lund-Johansen P. The Bergen blood pressure study: offspring of two hypertensive parents have significantly higher blood pressures than offspring of one hypertensive and normotensive parent. *J Hypertens*, 13:1614-1617; 1995.
101. Schieken RM. New perspectives in childhood blood pressure. *Curr Opin Cardiol*, 10:87-91; 1995.
102. Brenner BM, Garcia D, Anderson S. Glomeruli and blood pressure: less of one, more of the other. *Am J Hypertens*, 1:335-347; 1988.
103. Manalich R, Reyes L, Herrera M, Melendi C, Fundora I. Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans: a histomorphometric study. *Kidney International*, 58:770-773; 2000.
104. Szatmári M, Reusz G, Tulassay T. Kis születési súlyú fiatal felnőttek mellékvese hormonjainak vizsgálata és ezek összefüggése a szénhidrát anyagcsere és a cardiovascularis rendszer egyes paramétereivel. *Orv Hetil*, 141:1967-1973; 2000.
105. Vásárhelyi B, Dobos M, Reusz GS, Szabó A, Tulassay T. Normal kidney function and elevated natriuresis in young men born with low birth weight. *Pediatr Nephrol*, 15(1-2):96-100; 2000.
106. Barker DJ, Bull AR, Osmond C, Simonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *Br Med J*, 301:259-262; 1990.
107. Hardy R, Sovio U, King VJ, Skidmore PM, Helmsdal G et al. EURO-BLCS Study Group. Birthweight and blood pressure in five European birth cohort studies: an investigation of confounding factors. *Eur J Public Health*, 16(1):21-30; 2006.
108. Hovi P, Andersson S, Räikkönen K, Strang-Karlsson S, Järvenpää AL et al. Ambulatory blood pressure in young adults with very low birth weight. *J Pediatr*, 156(1):54-59; 2010.
109. Pozzan R, Brandao A, da Silva SL, Brandao AP. Hyperglycemia, hyperinsulinemia, overweight, and high blood pressure in young men adults: the Rio de Janeiro Study. *Hypertension*, 30:650-653; 1997.
110. Kollias A, Antonodimitrakakis P, Grammatikos E, Chatziantonakis N, Grammatikos EE, Stergiou GS. Trends in high blood pressure prevalence in Greek adolescents. *J Hum Hypertens*, 23(6):385-90; 2009.

111. Jorgensen RS, Maisto SA. Alcohol consumption and prehypertension: an investigation of university youth. *Behav Med*, 34(1):21-8; 2008.
112. Din-Dzietham R, Liu Y, Bielo MV, Shamsa F. High blood pressure trends in children and adolescents in national surveys, 1963 to 2002. *Circulation*, 116(13):1488-1496; 2007.
113. Mareczek S, Wyka S, Odrobina S, Cebulak B, Ejma-Multanski J et al. Arterial blood pressure of high school adolescents in Cracow - screening test. *Przegl Lek*, 1995; 52(4):115-118.
114. Menghetti E, Viridis R, Strambi M, Patriarca V, Riccioni MA et al. Blood pressure in childhood and adolescence: the Italian normal standards. Study Group on Hypertension of the Italian Society of Pediatrics. *J Hypertens* 1999, 17:1363–1372.
115. Park MK, Menard SM, Schoolfield J. Oscillometric blood pressure standards for children. *Pediatr Cardiol*, 26:601–607. (USA); 2005.
116. Jackson LV, Thalange NK, Cole TJ. Blood pressure centiles for Great Britain. *Arch Dis Child*, 92:298–303; 2007.
117. Munkhaugen J, Lydersen S, Wideroe T-E, Hallan S. Blood pressure reference values in adolescents: methodological aspects and suggestions for Northern Europe tables based on the North Trondelag Health Study II. *J Hypertens*, 26:1912–1918; 2008.
118. Elisah M, Papanicolaou N, Letzaris G, Dimoliatis J, Siamopoulos KC. Atherosclerotic risk factors in female students of northwestern Greece. *J Hum Hypertens*, 7(6):533-537; 1993.
119. Ucar B, Kilic Z, Colak O, Oner S, Kalyoncu C. Coronary risk factors in Turkish schoolchildren: randomized cross-sectional study. *Pediatr Int*, 42(3):259-267; 2000.
120. Grunberg H, Thetloff M. The cardiovascular risk factors of Estonian school children. *Acta Pediatr*, 87(1):37-42; 1998.
121. Arar MY, Hogg RJ, Arant BS, Seikaly MG. Etiology of sustained hypertension in children in the southwestern United States. *Pediatr Nephrol*, 8:186-189; 1994.
122. Wuhl E, Witte K, Soergel M, Mehls O, Schaefer F, German Working Group on Pediatric Hypertension. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. *J Hypertens*, 20:1995–2007; 2002.
123. Koshy S, Macarthur C, Luthra S, Gajaria M, Geary D. Ambulatory blood pressure monitoring: mean blood pressure and blood pressure load. *Pediatr Nephrol*, 20:1484-1486; 2005.

124. Matsuoka S, Kawamura K, Honda M, Awazu M. White coat effect and white coat hypertension in pediatric patients. *Pediatr Nephrol*, 17:950-953; 2002.
125. Morić VB, Delmis J, Sepec PM. Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents--our results. *Acta Med Croatica*, 62:S1:3-6; 2008.
126. Florianczyk T, Werner B. Usefulness of ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of arterial hypertension in children and adolescents. *Kardiol Pol*, 66:12-17; 2008.
127. Celis H, Fagard RH. White-coat hypertension: a clinical review. *Eur J Intern Med*, 15(6):348-357; 2004.
128. Den Hond E, Celis H, Vandenhoven G, O'Brien E, Staessen JA; THOP investigators. Determinants of white-coat syndrome assessed by ambulatory blood pressure or self-measured home blood pressure. *Blood Press Monit*, 8(1):37-40; 2003.
129. Myers MG, Reeves RA. White coat effect in treated hypertensive patients: sex differences. *J Hum Hypertens*, 9(9):729-33; 1995.
130. Dolan E, Stanton A, Atkins N, Den Hond E, Thijs L, et al. Determinants of white-coat hypertension. *Blood Press Monit*, 9(6):307-309; 2004.
131. Smith PA, Graham LN, Mackintosh AF, Stoker JB, Mary DA. Sympathetic neural mechanisms in white-coat hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 40(1):126-132; 2002.
132. Sorof JM, Portman RJ. Ambulatory blood pressure monitoring in the pediatric patients. *J Pediatr*, 136:578-586; 2000.
133. Csábi G, Török K, Jeges S, Molnár D. Presence of metabolic cardiovascular syndrome in obese children. *Eur J Pediatr*, 159(1-2):91-94; 2000.
134. Szamosi T, Murber A, Szamosi T, Tory V, Kosztolicz A, Sztankits K. Atherosclerosis risk factors in children of high risk families. *Acta Physiol Hung*, 86(3-4):185-190; 2000.
135. Björklund K, Lind L, Vessby B, Andrén B, Lithell H. Different metabolic predictors of white-coat and sustained hypertension over a 20-year follow-up period: a population-based study of elderly men. *Circulation*, 106(1):63-68; 2002.
136. Karter Y, Curgunlu A, Altinisik S, Ertürk N, Vehid S et al. Target organ damage and changes in arterial compliance in white coat hypertension. Is white coat innocent? *Blood Press*, 12:307-313; 2003.
137. Curgunlu A, Karter Y, Uzun H, Aydin S, Ertürk N et al. Hyperhomocysteinemia: an additional risk factor in white coat hypertension. *Int Heart J*, 46(2):245-254; 2005.

138. Hosaka M, Mimura A, Asayama K, Ohkubo T, Hayashi K et al. Relationship of dysregulation of glucose metabolism with white-coat hypertension: the Ohasama study. *Hypertens Res*, 33(9):937-943; 2010.
139. Rees DD, Palmer RM, Schulz R, Hodson HF, Moncada S. Characterization of three inhibitors of endothelial nitric oxide synthase in vitro and in vivo. *Br J Pharmacol*, 101(3):746-752; 1990.
140. Tóth J, Rácz A, Kaminski PM, Wolin MS, Bagi Z, Koller Á. Asymmetrical dimethylarginine inhibits shear stress-induced nitric oxide release and dilation and elicits superoxide-mediated increase in arteriolar tone. *Hypertension*, 49(3):563-8; 2007.
141. Veresh Z, Rácz A, Lotz G, Koller Á. ADMA impairs nitric oxide-mediated arteriolar function due to increased superoxide production by angiotensin II-NAD(P)H oxidase pathway. *Hypertension*, 52(5):960-6; 2008.
142. Cardillo C, Kilcoyne CM, Quyyumi AA, Cannon RO 3rd, Panza JA. Selective defect in nitric oxide synthesis may explain the impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with essential hypertension. *Circulation*, 97(9):851-856; 1998.
143. Alberts GF, Peifley KA, Johns A, Kleha JF, Winkles JA. Constitutive endothelin-1 overexpression promotes smooth muscle cell proliferation via an external autocrine loop. *J Biol Chem*, 269(13):10112-10118; 1994.
144. Zinchuk VV, Pronko TP, Lis MA. Blood oxygen transport and endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension. *Clin Physiol Funct Imaging*, 24:205-211; 2004.
145. Node K, Kitakaze M, Yoshikawa H, Kosaka H, Hori M. Reduced plasma concentrations of nitrogen oxide in individuals with essential hypertension. *Hypertension*, 30:405-408; 1997.
146. Saito Y, Nakao K, Mukoyama M, Imura H: Increased plasma endothelin level in patients with essential hypertension. *N Engl J Med*, 322:205-210; 1990.
147. Brush JE, Faxon DP, Salmon S: Abnormal endothelium-dependent coronary vasomotion in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*, 19:809-815; 1992.
148. Chowienczyk PJ, Watts GF, Cockcroft JR. Impaired endothelium-dependent vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemia. *Lancet*, 340:1430-1432; 1992.
149. Williams SB, Cusco JA, Roddy MA. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*, 27:567-574; 1996.
150. Gerhard M, Roddy MA, Creager SJ: Aging progressively impairs endothelium-dependent vasodilation in forearm resistance vessels in humans. *Hypertension*, 27:849-853; 1996.

151. Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilation in healthy young adults. *N Eng J Med*, 334:150-154; 1996.
152. Túri S, Friedman A, Bereczki C, Papp F, Kovács J et al. Oxidative stress in juvenile essential hypertension. *J Hypertens*, 21(1):145-52; 2003.
153. Kozakova M, Buralli S, Palombo C, Bernini G, Moretti A, Favilla S. Myocardial ultrasonic backscatter in hypertension: relation to aldosterone and endothelin. *Hypertension*, 41:230-236; 2003.
154. Hare JM. Nitroso-Redox Balance in the Cardiovascular System. *N Eng J Med*, 351:2112-2114; 2004.
155. Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol*, 75:71-74; 1999.
156. Reusz GS, Cseprekál O, Temmar M, Kis E, Cherif AB et al. Reference values of pulse wave velocity in healthy children and teenagers. *Hypertension*, 56(2):217-24; 2010.
157. Cooke JP, Tsao PS. Is NO an endogenous antiatherogenic molecule? *Arterioscler Thromb*, 14:653-655; 1994.
158. Becker JS, Adler A, Schneeberger A, Huang H, Wang Z et al. Hyperhomocysteinemia, a cardiac metabolic disease: role of nitric oxide and the p22phox subunit of NADPH oxidase. *Circulation*, 111(16):2112-8; 2005.
159. Smulders YM, Blom HJ. The homocysteine controversy. *J Inherit Metab Dis*, 34(1):93-99; 2011.
160. Nygård O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*, 337(4):230-236; 1997.
161. Veeranna V, Zalawadiya SK, Niraj A, Pradhan J, Ference B et al. Homocysteine and reclassification of cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol*, 58(10):1025-1033; 2011.
162. Sen U, Mishra PK, Tyagi N, Tyagi SC. Homocysteine to Hydrogen Sulfide or Hypertension. *Cell Biochem Biophys*, 57(2-3):49-58; 2010.
163. Nygård O, Vollset SE, Refsum H, Stensvold I, Tverdal A et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA*, 274(19):1526-1533; 1995.

164. Osganian SK, Stampfer MJ, Spiegelman D, Rimm E, Cutler JA et al. Distribution of and Factors Associated With Serum Homocysteine Levels in Children. *JAMA*, 281(13):1189-1196; 1999.
165. Must A, Jacques PF, Rogers G, Rosenberg IH, Selhub J. Serum total homocysteine concentrations in children and adolescents: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Nutr*, 133(8):2643-2649; 2003.
166. Tonstad S, Refsum H, Sivertsen M, Christophersen B, Ose L, Ueland PM. Relation of total homocysteine and lipid levels in children to premature cardiovascular death in male relatives. *Pediatr Res*, 40(1):47-52; 1996.
167. Coban E, Ozdoğan M, Ermiş C. Plasma levels of homocysteine in patients with white-coat hypertension. *Int J Clin Pract*, 58:997-999; 2004.
168. Adachi H, Hirai Y, Fujiura Y, Matsuoka H, Satoh A, Imaizumi T. Plasma homocysteine levels and atherosclerosis in Japan - epidemiological study by the use of carotid ultrasonography. *Stroke*, 33:2177-2181; 2002.
169. de Bree A, Mennen LI, Zureik M, Ducros V, Guillard JC et al. Homocysteine is not associated with arterial thickness and stiffness in healthy middle-aged French volunteers. *Int J Cardiol*, 113:332-340; 2006.
170. Knoflach M, Kiechl S, Penz D, Zangerle A, Schmidauer C et al. Cardiovascular Risk Factors and Atherosclerosis in Young Women Atherosclerosis Risk Factors in Female Youngsters (ARFY Study). *Stroke*, 40(4):1063-1069; 2009.
171. Litwin M, Trelewicz J, Wawer Z, Antoniewicz J, Wierzbicka A et al. Intima-media thickness and arterial elasticity in hypertensive children: controlled study. *Pediatr Nephrol*, 19(7):767-774; 2004.
172. Ungvári Z, Csiszár A, Bagi Z, Koller Á. Impaired nitric oxide-mediated flow-induced coronary dilation in hyperhomocysteinemia: morphological and functional evidence for increased peroxynitrite formation. *Am J Pathol*, 161(1):145-53; 2002.
173. Durga J, Verhoef P, Bots ML, Schouten E. Homocysteine and carotid intima-media thickness: a critical appraisal of the evidence. *Atherosclerosis*, 176(1):1-19; 2004.
174. Costerousse O, Allegrini J, Lopez M, Alhenc-Gelas F. Angiotensin I-converting enzyme in human peripheral mononuclear cells: main expression in T-lymphocytes under the influence of a genetic polymorphism. *Biochem J*, 290:33-40; 1993.

175. O'Donnell CJ, Lindpainter K, Larson MG, Rao VS, Ordovas M et al. Evidence for association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in men but not women in the Framingham Heart Study. *Circulation*, 97:1766-1772; 1998.
176. Mannami T, Katsuya T, Baba S, Inamoto N, Ishikawa K et al. Low potentially of angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism as a useful predictive marker for carotid arterogenesis in a large general population of a Japanese city: The Suita Study. *Stroke*, 32:1250-1256; 2001.
177. Tamaki S, Nakamura Y, Tsujita Y, Nozaki A, Amamoto K et al. Polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and blood pressure in a Japanese general population (The Shigaraki Study). *Hypertens Res*, 25:843-848; 2002.
178. Jeng JR. Carotid thickening, cardiac hypertrophy, and angiotensin converting enzyme gene polymorphism in patients with hypertension. *Am J Hypertens*, 13:111-119; 2000.
179. Taittonen L, Uhari M, Kontula K, Kainulainen K, Miettinen HTJ, Nuutinen M. Angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism, angiotensin gene polymorphisms, family history of hypertension and childhood blood pressure. *Am J Hypertens*, 12:858-866; 1999.
180. Schunkert H. Controversial association of left ventricular hypertrophy and the ACE I/D polymorphism- is the mist cleaning up? *Nephrol Dial Transplant*, 13:1109-1112; 1998.
181. Huang XH, Loimaala A, Nenonen A, Mercuri M, Vuori I et al. Relationship of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism to carotid wall thickness in middle-aged men. *J Mol Med*, 77:853-858; 1999.
182. Hung J, McQuillan BM, Nidorf M, Thompson PL, Beilby JP. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and carotid wall thickening in a community population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 19:1969-1974; 1999.
183. Sander D, Kukla C, Klingelhöfer J, Winbeck K, Conrad B. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis. *Circulation*, 102:1536-1541; 2000.
184. Dessl-Fulgheri P, Catalini R, Sarzani R, Sturbini S, Siragusa N et al. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and carotid atherosclerosis in a low risk population. *J Hypertens*, 13:1593-1596; 1995.

185. Foster BJ, Ali H, Mamber S, Polomeno RC, Mackie AS. Prevalence and severity of hypertensive retinopathy in children. *Clin Pediatr*, 48(9):926-30; 2009.
186. Daniels SR, Lipman MJ, Burke MJ, Loggie JM. The prevalence of retinal vascular abnormalities in children and adolescents with essential hypertension. *Am J Ophthalmol*, 111:205–208; 1991.
187. Mitchell P, Cheung N, de Haseth K, Taylor B, Rochtchina E et al. Blood pressure and retinal arteriolar narrowing in children. *Hypertension*, 49:1156–1162; 2007.
188. Kurniawan ED, Cheung N, Cheung CY, Tay WT, Saw SM, Wong TY. Elevated blood pressure is associated with rarefaction of the retinal vasculature in children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 53(1):470-4; 2012.
189. Assadi F. Relation of left ventricular hypertrophy to microalbuminuria and C-reactive protein in children and adolescents with essential hypertension. *Pediatr Cardiol*, 29:580–584; 2008.
190. Seeman T, Pohl M, Palyzova D, John U. Microalbuminuria in children with primary and white-coat hypertension. *Pediatr Nephrol*, 27(3):461-7; 2012.
191. Stabouli S, Kotsis V, Rizos Z, Toumanidis S, Karagianni C et al. Left ventricular mass in normotensive, prehypertensive and hypertensive children and adolescents. *Pediatr Nephrol*, 24:1545-1551; 2009.
192. Litwin M, Niemirska A, Sladowska J, Antoniewicz J, Daszkowska J et al. Left ventricular hypertrophy and arterial wall thickening in children with essential hypertension. *Pediatr Nephrol*, 21:811–819; 2006.
193. McNiece KL, Gurpa-Malhotra M, Samuels J, Bell C, Garcia K et al. National High Blood Pressure Education Program Working Group. Left ventricular hypertrophy in hypertensive adolescents. Analysis of risk by 2004 National High Blood Pressure Education Program Working Group staging criteria. *Hypertension*, 50:392–395; 2007.
194. Cain PA, Ahl R, Hedstrom E, Ugander M, Allansdotter-Johnsson A et al. Physiological determinants of the variation in left ventricular mass from early adolescence to late adulthood in healthy subjects. *Clin Physiol Funct Imaging*, 27:255-262; 2007.
195. Vaudo G, Schilaci G, Evangelista F, Pasqualini L, Verdecchia P, Mannarino E. Arterial wall thickening at different sites and its association with left ventricular hypertrophy in newly diagnosed essential hypertension. *Am J Hypertens*, 13:324-331; 2000.

196. van der Meer IM, Iglesias del Sol A, Hak AE, Bots ML, Hofman A, Witteman JC. Risk factors for progression of atherosclerosis measured at multiple sites in the arterial tree: the Rotterdam Study. *Stroke*, 34:2374-2379; 2003.
197. Magyar MT, Paragh G, Katona E, Valikovics A, Seres I, Csiba L: Serum cholesterol have a more important role than triglycerides in determining intima-media thickness of the common carotid artery in subjects younger than 55 years of age. *J Ultrasound Med*, 23:1161-1169; 2004.
198. Mancini GB, Dahlöf B, Díez J. Surrogate markers for cardiovascular disease: structural markers. *Circulation*, 109(25 Suppl 1):IV22-30; 2004.
199. Simon A, Megnien JL, Chironi G. The Value of Carotid Intima-Media Thickness for Predicting Cardiovascular Risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 30(2):182-185; 2010.
200. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of Clinical Cardiovascular Events With Carotid Intima-Media Thickness: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*, 115(4):459-467; 2007.
201. Mookadam F, Moustafa SE, Lester SJ, Warsame T. Subclinical atherosclerosis: evolving role of carotid intima-media thickness. *Prev Cardiol*, 13(4):186-197; 2010.
202. Christen AI, Armentano RL, Miranda A, Graf S, Santana DB et al. Arterial wall structure and dynamics in type 2 diabetes mellitus methodological aspects and pathophysiological findings. *Curr Diabetes Rev*, 6(6):367-377; 2010.
203. Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Bruckert E, Amarenco P. Association between change in plasma triglyceride levels and risk of stroke and carotid atherosclerosis: systematic review and meta-regression analysis. *Atherosclerosis*, 212(1):9-15; 2010.
204. Baldassarre D, Amato M, Bondioli A, Sirtori CR, Tremoli E. Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors. *Stroke*, 31:2426-2430; 2000.
205. Burke GL, Ewans G, Riley WA, Sharrett AR, Howard G et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle age adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke*, 25:386-391; 1995.
206. Chapell DC, Varner S, Nerem RM. Oscillatory shear stress stimulates adhesion molecule expression in cultured human endothelium. *Circ Res*, 82:532-539; 1998.

207. Howard G, Sharett AR, Heiss G, Evens GW, Chambless LS et al. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general population as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. *Stroke*, 24:1297-1304; 1993.
208. Csányi A, Egervári A, Nagy Z. Influence of hypertension and smoking as the single vascular risk factors on the intima-media thickness. *Eur J Epidemiol*, 17(9):855-61; 2001.
209. Raitakari OT, Juonala M, Kahonen M, Taittonen L, Laitinen T et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA*, 290:2277-2283; 2003.
210. Puato M, Palatini P, Zanardo M, Dorigatti F, Tirrito C et al. Increase in carotid intima-media thickness in grade I hypertensive subjects: white-coat versus sustained hypertension. *Hypertension*, 51:1300-1305; 2008.
211. Tzeng YC, Willie CK, Atkinson G, Lucas SJ, Wong A, Ainslie PN. Cerebrovascular regulation during transient hypotension and hypertension in humans. *Hypertension*, 56(2):268-73; 2010.
212. Koller Á, Tóth P. Contribution of flow-dependent vasomotor mechanisms to the autoregulation of cerebral blood flow. *J Vasc Res*, 49(5):375-89; 2012.
213. Mayhan WG, Faraci FM, Heistad DD. Impairment of endothelium-dependent responses of cerebral arterioles in chronic hypertension. *Am J Physiol*, 253(6):H1435-40; 1987.
214. Cho SJ, Sohn YH, Kim GW, Kim JS. Blood flow velocity changes in the middle cerebral artery as an index of the chronicity of hypertension. *J Neurol Sci*, 150(1):77-80; 1997.
215. Brouwers PJ, Vriens EM, Musbach M, Wieneke GH, van Huffelen AC. Transcranial pulsed Doppler measurements of blood flow velocity in the middle cerebral artery: reference values at rest and during hyperventilation in healthy children and adolescents in relation to age and sex. *Ultrasound Med Biol*, 16(1):1-8; 1990.
216. Magyar MT, Valikovics A, Bereczki D, Ficzer A, Czuriga I, Csiba L. Transcranial Doppler monitoring in hypertensive patients during physical exercise. *Cerebrovasc Dis*, 12(3):186-191; 2001.
217. Sugimori H, Ibayashi S, Irie K, Ooboshi H, Nagao T et al. Cerebral hemodynamics in hypertensive patients compared with normotensive volunteers. A transcranial Doppler study. *Stroke*, 25(7):1384-1389; 1994.
218. Lipsitz LA, Mukai S, Hamner J, Gagnon M, Babikian V. Dynamic regulation of middle cerebral artery blood flow velocity in aging and hypertension. *Stroke*, 31(8):1897-903; 2000.

219. Kety SS, Schmidt CF. The effects of altered arterial tensions of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption of normal young men. *J Clin Invest*, 27:484–492; 1948.
220. Markus HS, Harrison MJ. Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke*, 23(5):668-673; 1992.
221. Lavi S, Gaitini D, Milloul V, Jacob G. Impaired cerebral CO₂ vasoreactivity: association with endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 291(4):H1856-61; 2006.
222. Maeda H, Matsumoto M, Handa N, Hougaku H, Ogawa S et al. Reactivity of cerebral blood flow to carbon dioxide in hypertensive patients: evaluation by the transcranial Doppler method. *J Hypertens*, 12(2):191-197; 1994.
223. Kozera GM, Dubaniewicz M, Zdrojewski T, Madej-Dmochowska A, Mielczarek M et al. SOPKARD Study Group. Cerebral vasomotor reactivity and extent of white matter lesions in middle-aged men with arterial hypertension: a pilot study. *Am J Hypertens*, 23(11):1198-1203; 2010.
224. Troisi E, Attanasio A, Matteis M, Bragoni M, Monaldo BC et al. Cerebral hemodynamics in young hypertensive subjects and effects of atenolol treatment. *J Neurol Sci*, 159(1):115-119; 1998.
225. Ficzer A, Valikovics A, Fülesdi B, Juhász A, Czuriga I, Csiba L. Cerebrovascular reactivity in hypertensive patients: a transcranial Doppler study. *J Clin Ultrasound*, 25(7):383-389; 1997.
226. Fujii K, Sadoshima S, Okada Y, Yao H, Kuwabara Y et al. Cerebral blood flow and metabolism in normotensive and hypertensive patients with transient neurologic deficits. *Stroke*, 21(2):283-290; 1990.
227. Bönöczk P, Pánczél G, Nagy Z. Vasoreactivity in patients with periventricular white matter lucency. *Acta Neurol Scand*, 110(4):254-9; 2004.
228. Malatino LS, Bellofiore S, Costa MP, Lo Manto G, Finocchiaro F, Di Maria GU. Cerebral blood flow velocity after hyperventilation-induced vasoconstriction in hypertensive patients. *Stroke*, 23(12):1728-1732; 1992.
229. Lavi S, Egbarya R, Lavi R: Role of nitric oxide in the regulation of cerebral blood flow in humans: chemoregulation versus mechanoregulation. *Circulation*, 107:1901-1905; 2003.

230. Zimmermann C, Haberl RL: L-arginine improves diminished cerebral CO₂ reactivity in patients. *Stroke*, 34:643-647; 2003.
231. Chao CL, Lee YT. Impairment of cerebrovascular reactivity by methionine-induced hyperhomocysteinemia and amelioration by quinapril treatment. *Stroke*, 31:2907-2911; 2000.
232. Zhang F, Slungaard A, Vercellotti GM, Ladeola C. Superoxide-dependent cerebrovascular effects of homocysteine. *Am J Physiol*, 274:1704-1711; 1998.
233. Jordan W, Decker M, Kamrowski H. Effects of cerebrovascular challenges on plasma endothelin. *Neurosci Res*, 43:127-134; 2002.
234. Dahl A, Nyberg-Hansen R, Rootwelt K, Mowinckel P. Simultaneous assessment of vasoreactivity using transcranial Doppler ultrasound and cerebral blood flow in healthy subjects. *J Cereb Blood Flow Metab*, 14:974-981; 1994.
235. Totaro R, Marini C, Baldassarre M, Carolei A. Cerebrovascular reactivity evaluated by transcranial Doppler: reproducibility of different methods. *Cerebrovasc Dis*, 9(3):142-145; 1999.
236. Stoll M, Seidel A, Treib J. Influence of different techniques of breath holding on the measurement of cerebrovascular reserve in carotid artery disease. *Stroke*, 27:1132-1133; 1996.
237. Furusawa EA, Filho UD, Junior DM, Koch VH. Home and Ambulatory Blood Pressure to Identify White Coat and Masked Hypertension in the Pediatric Patient. *Am J Hypertens*, 24(8):893-897; 2011.
238. Karpettas N, Kollias A, Vazeou A, Stergiou GS. Office, ambulatory and home blood pressure measurement in children and adolescents. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 8(11):1567-1578; 2010.
239. Sorof JM, Portman RJ. White coat hypertension in children with elevated casual blood pressure. *J Pediatr*, 137(4):493-497; 2000.
240. Urbina EM, Gidding SS, Bao W et al. Effect of body size, ponderosity, and blood pressure on left ventricular growth in children and young adults in the Bogalusa Heart Study. *Circulation*, 91(9):2400-2406; 1995.
241. Garaulet M, Martinez A, Victoria F, Pérez-Llamas F, Ortega RM, Zamora S. Differences in dietary intake and activity level between normal-weight and overweight or obese adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 30:253-258; 2000.

242. Karppanen H, Mervaala E. Sodium intake and hypertension. *Prog Cardiovasc Dis*, 49(2):59-75; 2006.
243. Kris-Etherton P, Daniels SR, Eckel RH, Engler M, Howard BV et al. AHA scientific statement: summary of the Scientific Conference on Dietary Fatty Acids and Cardiovascular Health. Conference summary from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *J Nutr*, 131:1322-1326; 2001.
244. Ludwig DS, Peterson KE, Gortmaker SL. Relation between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis. *The Lancet*, 357:505-508; 2001.
245. McCrindle BW. Assessment and management of hypertension in children and adolescents. *Nat Rev Cardiol*, 7(3):155-63; 2010.

VIII. SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

VIII.1. AZ ÉRTEKEZÉST MEGALAPOZÓ IN EXTENSO KÖZLEMÉNYEK

1. **Páll D**, Katona É, Fülesdi B, Jenei Z, Paragh G, Polgár P, Kakuk G

A serdülőkori hypertonia epidemiológiája és a vérnyomást befolyásoló tényezők.

Orv Hetil, 142(35):1891-6; 2001.

Független hivatkozás: 4 Összes hivatkozás: 8

2. **Páll D**, Katona É, Fülesdi B, Polgár P, Paragh G, Kakuk G

A serdülőkori hypertonia diagnosztikájának és terápiájának aktuális kérdései.

Lege Artis Medicinae, 11(6-7):418-425; 2001.

Független hivatkozás: 1 Összes hivatkozás: 7

3. **Páll D**

A szűrővizsgálat helye és szerepe a megelőzésben. A serdülőkori hipertónia epidemiológiai vizsgálata, a Debrecen Hypertension Study.

Egészségügyi Menedzsment, 3(2):72-75; 2001.

Független hivatkozás: 0 Összes hivatkozás: 1

4. **Páll D**, Katona É, Fülesdi B, Zrínyi M, Takács E, Polgár P, Kakuk G

Debrecen középiskolás fiataljainak vérnyomásértékei. A „Debrecen Hypertension Study” lebonyolításának menete, kezdeti eredmények.

Hypertonia és Nephrologia, 5(4-5):237-243; 2001.

Független hivatkozás: 2 Összes hivatkozás: 9

5. **Páll D**, Settakis G, Katona É, Zatik J, Polgár P, Paragh G, Kakuk G, Fülesdi B

Az arteria carotis communisok intima-media vastagságának összehasonlítása hypertóniás és egészséges serdülőkben.

Magyar Belorvosi Arch, 54:127-130; 2001.

Független hivatkozás: 0 Összes hivatkozás: 2

6. **Páll D**, Settakis G, Katona É, Hegedűs I, Fülöp T, Kakuk G, Polgár P, Csiba L, Fülesdi B

Az arteria carotis communis intima-media vastagságának, valamint a szív falvastagságának vizsgálata hypertóniás és egészséges serdülőkön.

Cardiol Hung, 32(3):141-144; 2002.

Független hivatkozás: 0 Összes hivatkozás: 2

7. Settakis G, **Páll D**, Ficzer A, Síró P, Katona É, Bereczki D, Csiba L, Fülesdi B

A cerebrovascularis reaktivitás vizsgálata légzés-visszatartásos teszttel hypertóniás és egészséges serdülőkön.

Orv Hetil, 144(15):709-12, 2003.

8. **Páll D**, Katona É, Fülesdi B, Zrínyi M, Zatik J, Bereczki D, Polgár P, Kakuk G

Blood pressure distribution in a Hungarian adolescent population: comparison with normal values in the USA.

J Hypertens, 21(1): 41-47, 2003.

Impakt faktor: 3,572

Független hivatkozás: 17 Összes hivatkozás: 33

9. **Páll D**, Settakis G, Katona É, Csiba L, Kakuk G, Limburg M, Bereczki D, Fülesdi B

Increased common carotid artery intima-media thickness in adolescent hypertension. - Results from the Debrecen Hypertension Study.

Cerebrovasc Dis, 15(3):167-172, 2003.

Impakt faktor: 2,03

Független hivatkozás: 21 Összes hivatkozás: 31

10. Settakis G, **Páll D**, Molnár Cs, Bereczki D, Csiba L, Fülesdi B

Cerebrovascular reactivity in hypertensive and healthy adolescents: TCD with vasodilatory challenge.

J Neuroimaging, 13(2):106-12, 2003.

Impakt faktor: 0,927

Független hivatkozás: 12 Összes hivatkozás: 15

11. **Páll D**, Settakis G, Katona É, Zatik J, Kollár J, Limburg M, Fülesdi B

Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism, carotid intima-media thickness, and left ventricular mass index in adolescent hypertension.

J Clin Ultrasound, 32(3): 129-135; 2004.

Impakt faktor: 0,82

Független hivatkozás: 11 Összes hivatkozás: 12

12. **Páll D**, Zrínyi M, Katona É, Paragh G, Zatik J, Fülesdi B

A serdülőkori vérnyomásérték meghatározása többszörös regressziós modell segítségével - Debrecen Hypertension Study.

Magyar Belorv Arch, 57:71-77; 2004.

Független hivatkozás: 0 Összes hivatkozás: 1

13. **Páll D**, Katona É, Zrínyi M, Zatik J, Paragh G, Fülesdi B.

Debrecen 15-18 éves fiataljainak normális és kóros vérnyomásértékei, az eredmények összevetése a nemzetközi ajánlással - Debrecen Hypertension Study.

Hypertonia és Nephrologia, 8(2):79-86; 2004.

Független hivatkozás: 2 Összes hivatkozás: 4

14. **Páll D**, Katona É, Zrínyi M, Zatik J, Paragh G, Fülesdi B

A serdülőkori vérnyomást befolyásoló tényezők.

Lege Artis Medicinae, 14(8):591-597; 2004.

Független hivatkozás: 0 Összes hivatkozás: 1

15. **Páll D**

A serdülőkori hypertonia szűrése, a hypertóniások célszervkárosodásának vizsgálata. - Debrecen Hypertension Study.

Cardiologia Hungarica, 34:E123-E129; 2004.

16. **Páll D**, Katona É, Paragh G, Zrínyi M, Zatik J, Fülesdi B

A 15-18 éves serdülők epidemiológiai adatai és a hypertonia prevalenciája Debrecenben. Debrecen Hypertension Study.

Orv Hetil, 16(146):127-32; 2005.

Független hivatkozás: 6 Összes hivatkozás: 11

17. Katona É, Juhász M, Varga Z, Paragh G, Fülesdi B, **Páll D**

Az NO-endotelin rendszer szerepe és klinikai jelentősége hipertóniában.

Orv Hetil, 147(38):1819-1824; 2006.

18. Katona É, Settakis G, Varga Z, Paragh G, Bereczki D, Fülesdi B, **Páll D**

Target-organ damage in adolescent hypertension. Analysis of potential influencing factors, especially nitric oxide and endothelin-1.

J Neurol Sci, 247(2):138-143; 2006.

Impakt faktor: 2,412

Független hivatkozás: 7 Összes hivatkozás: 13

19. Katona É, Settakis G, Varga Z, Juhász M, Paragh G, Bereczki D, Fülesdi B, **Páll D**

Both nitric oxide and endothelin-1 influences cerebral blood flow velocity at rest and after hyper- and hypocapnic stimuli in hypertensive and healthy adolescents.

Kidney and Blood Pressure Res, 29(3):152-158; 2006.

Impakt faktor: 1,895

Független hivatkozás: 7 Összes hivatkozás: 8

20. Settakis G, **Páll D**, Molnár C, Katona É, Bereczki D, Fulesdi B

Hyperventilation-induced cerebrovascular reactivity among hypertensive and healthy adolescents.

Kidney Blood Press Res, 29(5):306-11;2006.

Impakt faktor: 1,895

Független hivatkozás: 4 Összes hivatkozás: 6

21. **Páll D**, Katona É, Varga Z, Settakis G, Juhász M, Paragh G, Fülesdi B

A nitrogén-monoxid és az endothelin szerepe a serdülőkori magasvérnyomás-betegségben - Debrecen Hypertension Study.

Háziorvos Továbbképző Szemle, 12(5):363-368; 2007.

22. **Páll D**, Juhász M, Katona É, Lengyel S, Komonyi É, Fülesdi B, Paragh G

Az ambuláns-vérnyomás monitorozás jelentősége serdülőkorban.

Orv Hetil, 49(150): 2211-2217; 2009.

Független hivatkozás: 1 Összes hivatkozás: 1

23. **Páll D**, Fülesdi B, Paragh G

A serdülőkori hypertonia betegség kezelésének szakmai irányelvei.

Hypertonia és Nephrologia, 14(S2):155-160; 2009.

24. **Páll D**, Juhász M, Lengyel S, Fülesdi B, Paragh G, Katona É

Új ismeretek a serdülőkori hypertoniáról.

Hypertonia és Nephrologia, 14(1): 24-27; 2010.

Független hivatkozás: 1 Összes hivatkozás: 1

25. Juhász M, Katona E, Settakis G, Paragh G, Molnár C, Fülesdi B, **Páll D**

Gender-related differences in adolescent hypertension and in target organ effects.

J Womens Health, 19(4):759-65; 2010.

Impakt faktor: 1,454

Független hivatkozás: 1 Összes hivatkozás: 1

26. **Páll D**, Juhász M, Lengyel S, Molnár C, Paragh G, Fulesdi B Katona E

Assessment of target-organ damage in adolescent white coat and sustained hypertensives.

J Hypertens, 28(10):2139-44; 2010.

Impakt faktor: 3,98

Független hivatkozás: 3 Összes hivatkozás: 5

27. **Pall D**, Lengyel S, Komonyi E, Molnar C, Paragh G, Fulesdi B, Katona E
Impaired cerebral vasoreactivity in white coat hypertensive adolescents
Eur J Neurol, 18(4):584-9; 2011.

Impakt faktor: 3,692

Független hivatkozás: 7 Összes hivatkozás: 8

28. Katona E, Zrínyi M, Lengyel S, Komonyi E, Paragh G, Zatik J, Nagy G, Fülesdi B, **Pall D**
The prevalence of adolescent hypertension in Hungary - The Debrecen Hypertension Study.
Blood Press, 20(3):134-9; 2011.

Impakt faktor: 1,426

Független hivatkozás: 1 Összes hivatkozás: 1

29. Katona E, Zrínyi M, Komonyi E, Lengyel S, Paragh G, Zatik J, Fulesdi B, **Pall D**
Factors influencing adolescent blood pressure – the Debrecen Hypertension Study.
Kidney and Blood Pressure Res, 34(3):188-95; 2011.

Impakt faktor: 1,464

Független hivatkozás: 1 Összes hivatkozás: 1

30. Lengyel S, Szántó I, Katona É, Paragh G, Fülesdi B, **Páll D**
A fehérvérnyomás-hypertonia jelentősége serdülőkorban.
Hypertonia és Nephrologia, 15(6):255-260; 2011.

31. Lengyel S, Katona E, Zatik J, Molnar C, Paragh G, Fulesdi B, **Pall D**
The impact of serum homocysteine on intima-media thickness in normotensive, white-coat
and sustained hypertensive adolescents.

Blood Press, 21(1):39-44; 2012.

Impakt faktor: 1,426

32. **Páll D**, Kiss I, Katona E
Importance of ambulatory blood pressure monitoring in adolescent hypertension.
Kidney Blood Press Res, 35(2):129-34; 2012.

Impakt faktor: 1,464

Független hivatkozás: 1 Összes hivatkozás: 1

VIII. 2. TOVÁBBI IN EXTENSO KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

1. **Páll D**, Juhász A, Karányi Z
Benazeprillel ambuláns vérnyomás-monitorozás során szerzett tapasztalataink enyhe és
középsúlyos hipertóniában.

Orv Hetil, 36:1973-1978; 1996.

Független hivatkozás: 2 Összes hivatkozás: 2

2. Polgár P, **Páll D**, Jenei Z, Karányi Z, Katona É, Bodor M, Kakuk G
CARD'96 - Cardiovascularis Rizikószűrés, Debrecen. A vizsgálat I. fázisának főbb eredményei.
Magyar Belorvosi Arch, 52:261-265; 1999.

3. **Páll D**, Jenei Z, Katona É, Bojti T, Hunyadi B, Zilahi Z, Karányi Z, Polgár P, Kakuk G
Középiskolások vérnyomásműrése során szerzett kezdeti tapasztalataink.
Magyar Belorvosi Arch, 52:292-297; 1999.
Független hivatkozás: 1 Összes hivatkozás: 1

4. Katona É, **Páll D**, Jenei Z, Polgár P, Karányi Z, Kakuk G
Debrecen túlsúlyos felnőtt lakosainak epidemiológiai adatai, különös tekintettel a
cardiovascularis rizikótényezőkre.
Magyar Belorvosi Arch, 53:239-243; 2000.
Független hivatkozás: 1 Összes hivatkozás: 1

5. Jenei Z, **Páll D**, Katona É, Polgár P, Karányi Z, Bodor M, Kakuk G
A cardiovascularis rizikótényezők alakulása Debrecen város dohányos és nem dohányos
lakossága körében.
Magyar Belorvosi Arch, 53:29-34; 2000.

6. Jenei Z, **Páll D**, Katona É, Polgár P, Karányi Z, Bodor M, Kakuk G
Prevalence of cardiovascular risk factors of the smokers and non-smokers in the city of
Debrecen.
Public Health, 114:295-299; 2000.
Impakt faktor: 0,6
Független hivatkozás: 3 Összes hivatkozás: 3

7. **Páll D**, Katona É, Paragh G, Kakuk G, Polgár P
A hypertonia epidemiológiája, szűrésének és gondozásának aktuális kérdései.
Magyar Alapellátási Arch, 1-2:257-263; 2001.
Független hivatkozás: 0 Összes hivatkozás: 5

8. Zatik J, Aranyosi J, Molnár C, **Páll D**, Borsos A, Fülesdi B
Effect of hyperventilation on cerebral blood flow velocity in preeclamptic pregnancies: is
there evidence for an altered cerebral vasoactivity?
J Neuroimaging, 11(2):179-183, 2001.
Impakt faktor: 0,962
Független hivatkozás: 6 Összes hivatkozás: 9

9. Zatik J, Aranyosi J, Mihálka L, **Páll D**, Major T, Fülesdi B

Comparison of cerebral blood flow velocity as measured in preeclamptic, healthy pregnant, and nonpregnant women by transcranial Doppler sonography.

Gynecol Obstetric Invest, 51(4):223-227;2001.

Impakt faktor: 0,884

Független hivatkozás: 6 Összes hivatkozás: 6

10. Kovács T, **Páll D**, Abafalvi Z, Karányi Z, Wórum F, Mátyus J, Kárpáti I, Balla J, Ujhelyi L, Kakuk G

Klinikánk akut toxikológiai esetei az elmúlt 10 év során.

Orv Hetil, 143(2):71-76; 2002.

Független hivatkozás: 3 Összes hivatkozás: 3

11. Jenei Z, **Páll D**, Katona É, Kakuk G, Polgár P

The epidemiology of hypertension and its associated risk factors in the city of Debrecen, Hungary.

Public Health, 116(3):138-44; 2002

Impakt faktor: 0,674

Független hivatkozás: 26 Összes hivatkozás: 26

12. Paragh G, Szabó J, Kovács É, Keresztes T, Kárpáti I, Balogh Z, **Páll D**, Fóris G

Altered signal pathway in angiotensin II stimulated neutrophils of patients with hypercholesterolaemia.

Cell Signal, 14(9):787-792; 2002.

Impakt faktor: 4,362

Független hivatkozás: 13 Összes hivatkozás: 19

13. Zatik J, Aranyosi J, Settakis G, **Páll D**, Tóth Z, Limburg M, Fülesdi B.

Breath holding test in preeclampsia: lack of evidence for altered cerebral vascular reactivity.

Int J Obst Anaesth, 11(3):160-163; 2002.

Impakt faktor: 0,963

Független hivatkozás: 5 Összes hivatkozás: 6

14. Kárpáti I, Balla J, Szőke G, Bereczky Z, **Páll D**, Ben T, Toma K, Katona E, Mohácsi A, Paragh G, Varga Z, Kakuk G, Muszbek L

A hyperhomocysteinaemia gyakorisága, folsavpótlásban részesülő hemodializált betegekben.

Orv Hetil, 143(27):1635-1640; 2002.

Független hivatkozás: 3 Összes hivatkozás: 3

15. Paragh G, Balogh Z, Katona É, **Páll D**

Az extended release forma lehetőségei a statinterápiában.

Kardiológus, 1(4):113-122; 2002.

16. Paragh G, Balogh Z, Katona É, **Páll D**

Az elhúzódó hatóanyag felszabadulást biztosító készítményforma lehetőségei a sztatininterápiában - a Lescol XL.

Current Opinion in Cardiology, 1(1):20-24; 2003.

17. Paragh G, Balogh Z, Köbling T, Derdák Z, Káplár M, Katona É, **Páll D**

A metabolikus szindróma és a lipidek.

Diabetologia Hungarica, 11(2):87-94; 2003.

Független hivatkozás: 2 Összes hivatkozás: 2

18. Zrínyi M, Juhász M, Balla J, Katona É, Ben T, Kakuk G, **Páll D**

Dietary self-efficacy: determinant of compliance behaviours and biochemical outcomes in haemodialysis patients.

Nephrol Dial Transplant, 18(9):1869-73; 2003.

Impakt faktor: 2,607

Független hivatkozás: 28 Összes hivatkozás: 28

19. **Páll D**

A lisinopril az evidenciák fényében.

Házi orvos Továbbképző Szemle, 8:480-482; 2003.

Független hivatkozás: 0 Összes hivatkozás: 2

20. **Páll D**, Katona É, Juhász M, Paragh G

A balkamra hypertrophia jelentősége és befolyásolásának lehetősége angiotenzin-receptor-blokkolókkal.

Metabolizmus, 2(3):1-8; 2004.

21. Paragh G, **Páll D**

A diuretikus kezelés során jelentkező mellékhatások.

Kardiológus, 3(4):65-76; 2004.

22. **Páll D**

A diuretikumok és a béta-blokkolók helye a hypertonia kezelésében.

Medicus Anonymus, 13(2):11-12; 2005.

23. Paragh G, **Páll D**, Katona É

A hypertonia kezelése metabolikus szindrómában.

Medicus Anonymus, 13(2):17-19; 2005.

Független hivatkozás: 1 Összes hivatkozás: 1

24. Molnár C, Fülesdi B, **Páll D**

Hypertonia és perioperatív rizikó.

Medicus Anonymus, 13(2):26-28; 2005.

25. **Páll D**

Evidenciák a valsartan alapú terápia alkalmazására a hypertoniás nagykockázatú betegeken.

Tényeken Alapuló Orvoslás, 7(1A):69-74; 2005.

26. Paragh G, **Páll D**

Az ACE-gátlók statinszerű, a statinok ACE-gátlószerű hatásai

Metabolizmus, 3(1):22-27; 2005.

27. **Páll D**, Katona É, Paragh G

A telmisartan renoprotektív hatása - a DETAIL vizsgálat legfontosabb gondolatai és eredményei.

Metabolizmus, 3(1):28-31; 2005.

28. **Páll D**

Az amlodipin és a lisinopril fix dózisú kombinációjának helye a hypertonia korszerű kezelésében.

Tényeken Alapuló Orvoslás, 7(1C):3-11; 2005.

Független hivatkozás: 2 Összes hivatkozás: 3

29. **Páll D**

Angiotenzin-receptor blokkolók - az első 10 év eredményei a klinikai gyakorlatban.

Magyar Orvos, 13(3):18-22; 2005.

30. **Páll D**

A kombinációs kezelés lehetőségei a hypertonia terápiájában.

Praxis, 14(5):29-38; 2005.

31. **Páll D**

Az amlodipin vérnyomáscsökkentő hatása.

Háziorvos Továbbképző Szemle, 10:755-758; 2005.

32. Seres I, Fóris G, **Páll D**, Kosztáczky B, Paragh G Jr, Varga Z, Paragh G

Angiotensin II-induced oxidative burst is fluvastatin sensitive in neutrophils of patients with hypercholesterolemia.

Metabolism, 54(9):1147-54; 2005.

Impakt faktor: 2,294

Független hivatkozás: 5 Összes hivatkozás: 9

33. **Páll D**

Angiotenzin-receptor-blokkolók - érvek.

Háziorvos Továbbképző Szemle, 10:822-827; 2005.

34. **Páll D**, Katona É, Juhász M, Paragh G

Komplex célszerv-védelem korszerű vérnyomáscsökkentőkkel.

Orvi Hetil, 147(32):1505-1511; 2006.

35. **Páll D**

A hypertonia kezelése - ajánlások a gyakorlatban.

Lege Artis Medicinae, 12(16):1043-1049; 2006.

Független hivatkozás: 1 Összes hivatkozás: 1

36. Seres I, Fóris G, Kovacs E, **Páll D**, Varga Z, Balogh Z, Paragh G

Crosstalk of sterol-dependent and non-sterol-dependent signaling in human monocytes after in vitro addition of LDL.

Cell Biochem Funct, 25(1):55-62; 2007.

Impakt faktor: 1,561

Független hivatkozás: 0 Összes hivatkozás: 3

37. **Páll D**

Az indapamid helye a hypertonia korszerű kezelésében.

Hypertonia és Nephrologia, 11(2):73-76; 2007.

38. **Páll D**

Egy speciális tulajdonságokkal rendelkező béta-receptor-blokkoló, a nebivolol metabolikus hatása.

Lege Artis Medicinae, 17(8-9):581-584; 2007.

Független hivatkozás: 0 Összes hivatkozás: 1

39. **Páll D**

A losartan jelentősége a cardiovascularis rizikócsökkentésben.

Hypertonia és Nephrologia, 12(S3):164-167; 2008.

40. Páll D

A fix dózisú kombinációs kezelés új lehetősége - a szigorodó célvérnyomás értékek.
Háziorvos Továbbképző Szemle, 13(4):279-282; 2008.

41. Páll D

Egyformák-e a béta-blokkolók? A béta-receptor-blokkoló kezelés krónikus obstruktív tüdőbetegségben.
Medicina Thoracalis, 62(1):59-64; 2009.

42. Páll D

A losartan húgysavcsökkentő hatása.
Háziorvos Továbbképző Szemle, 14(2):91-94; 2009.

43. Páll D, Barta K, Paragh G, Katona É

A magasvérnyomás-betegség korszerű kombinációs kezelése.
Háziorvos Továbbképző Szemle, 14(3):163-166; 2009.

44. Páll D, Juhász M, Paragh G, Katona É

Bizonyítékokon alapuló kombináció a hipertónia kezelésében.
Háziorvos Továbbképző Szemle, 14(4): 219-222; 2009.

45. Komonyi É, Lengyel S, Juhász M, Katona É, Zatik J, Paragh G, Fülesdi B, Páll D

Egészséges fiatalok perifériás és centrális vérnyomása.
Hypertonia és Nephrologia, 13(3):127-133; 2009.

46. Komonyi É, Lengyel S, Juhász M, Katona É, Zatik J, Paragh G, Fülesdi B, Páll D

Egészséges fiatalok augmentációs indexének napszaki változása.
Metabolizmus, 3(7): 147-152; 2009.

47. Páll D

A metabolikus szindróma és az erektilis diszfunkció kapcsolata.
Háziorvos Továbbképző Szemle, 14(SupplG):G6-G9; 2009.

48. Paulin F, Alföldi S, Páll D, Kiss I.

A hypertonia betegség kezelése terhességben.
Hypertonia és Nephrologia, 14(S2):131-136; 2009.

49. Páll D, Paragh G, Barta K, Katona É

A béta-blokkolók helye a hipertónia kezelésében – az új irányelvek tükrében.
Háziorvos Továbbképző Szemle, 15(4): 229-232; 2010.

50. **Páll D**, Paragh G, Juhász M, Katona É

A hipertonia kombinációs kezelésének lehetőségei lisinoprillel.

Háziorvos Továbbképző Szemle, 15(4):252-255; 2010.

51. **Páll D**, Barta K, Paragh G, Katona É

A lisinoprillel kapcsolatos evidenciák összefoglalása.

Háziorvos Továbbképző Szemle, 15(7):66-69; 2010.

52. **Páll D**

Vérnyomáscsökkentők alkalmazása a cardiovascularis betegség megelőzésében.

Lege Artis Medicinae, 20(5):309-311; 2010.

Független hivatkozás: 1 Összes hivatkozás: 1

53. **Páll D**, Komonyi E, Lengyel S, Paragh G, Katona E

Az antihipertenzív szerek hatása a centrális vérnyomásra.

Hypertonia és Nephrologia, 15(1):5-10; 2011.

54. Vályi P, **Páll D**, Farsang C

A hipertonia-betegség gyógyszeres kezelésének alapjai.

Orvostovábbképző Szemle, 21(5):30-34; 2011.

55. Koncsos P, Seres I, Harangi M, **Páll D**, Józsa L, Bajnok L, Nagy EV, Paragh G.

Favorable effect of short-term lifestyle intervention on human paraoxonase-1 activity and adipokine levels in childhood obesity.

J Am Coll Nutr, 30(5):333-9; 2011.

Impakt faktor: 2,29

Független hivatkozás: 1 Összes hivatkozás: 2

56. Szabó K J, Ádány R, Balla J, Balogh Z, Boda Z, Édes I, Fekete I, Káplár M, Mátyus J, Oláh L, Olvasztó S, Paragh Gy, **Páll D**, Pfliegler Gy, Vajda G, Zeher M, Csiba L.

Újabb ismeretek a különböző vascularis kórképek megelőzésében, diagnosztikájában és terápiájában.

Orvosi Hetilap, 153:482-498; 2012.

VIII.3. KÖNYVFEJEZETEK

1. **Páll D**

A vesebetegségek rizikófaktorai és prevenciója. Essentialis hipertonia.

In: Nephrologiai Ismeretek, Ed: Kakuk G, Kárpáti I.

Airport Travel KFT, Debrecen, pp:141-147; 1998.

2. Páll D

A hypertonia sürgősségi ellátása.

In: Nephrologia 1999. Ed: Kakuk G, Kárpáti I.

Airport Travel KFT, Debrecen, pp:175-181; 1999. ISBN: 963-03-7600-8.

3. Páll D

A szűrés és gondozás az alapellátásban.

In: Nephrologia 2000. Ed: Kakuk G, Kárpáti I.

Airport Travel KFT, Debrecen, pp:161-167; 2000. ISSN: 1586-152X.

4. Páll D

A renoparenchymás hypertonia.

In: Nephrologia. Ed: Kakuk G.

Medicina Könyvkiadó, Budapest, pp.: 479-487; 2004. ISBN 963-242-824-2.

5. Páll D

A renális hypertonia kezelése.

In: Nephrologia. Ed: Kakuk G.

Medicina Könyvkiadó, Budapest, pp: 487-498; 2004. ISBN 963-242-824-2.

6. Paragh G, Páll D

Renovascularis hypertonia.

In: Urológia. Ed: Tóth C.

Medicina Könyvkiadó, Budapest, pp: 156-165; 2005. ISBN 963-242-912-5.

7. Páll D

A diuretikumok és a béta-blokkolók helye a hipertónia kezelésében.

In: Családdorvosok kézikönyve 2006. Ed: Csalay L.

Anonymus Kiadó, Budapest, pp: 96-99; 2006. ISSN: 1788-4896.

8. Páll D

Szívbetegségek gondozása: Hypertonia.

In: Aktualitások a kardiológiában. Ed. Édes I, Czuriga I.

Ekho'94 Kft, Debrecen, pp. 55-56; 2008. ISBN 978-963-9070-77-6.

9. Molnár C, Páll D

A hypertóniás beteg.

In: Perioperatív betegellátás. Ed. Tassonyi E, Fülesdi B, Molnár C.

Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, pp. 124-130; 2009. ISBN 978-963-226-257-4.

10. Pál D

Egy év a kardiológiában: az európai hypertonia kongresszus.

In: Aktualitások a kardiológiában. Ed. Édes I, Czuriga I.

Ekho'94 Kft, Debrecen, pp. 88-90; 2010. ISBN 978-963-9070-85-1.

11. Pál D

Serdülőkori hypertonia.

In: A hypertonia kézikönyve. Ed. Farsang C.

Medintel Könyvkiadó, Budapest, pp. 376-391; 2010. ISBN 978-963-8433-30-5.

IX. SCIENTOMETRIAI ADATOK

Összes in extenso folyóiratcikk száma	80 (24 angol, 56 magyar)
Elsőszerzős közlemények száma	45 (6 angol, 39 magyar)
Utolsó szerzős közlemények száma	14 (7 angol, 7 magyar)
Könyvrészletek száma	9
Konferenciaközlemények / könyvfejezetek száma	2
További tudományos művek száma	8
In extenso közlemények impakt faktora	45,654
Idézettség: független (összes)	221 (320)
Impakt faktor a PhD megszerzése előtt	14,047
Impakt faktor a PhD megszerzése után	31,607
Impakt faktor a legnagyobb IF-ú közlemény kivonása után	41,292
Első és utolsószerzős közlemények száma:	59 (13 angol, 46 magyar)
Impakt faktora	28,242
Idézettség: független (összes)	130 (207)
Az értekezéshez felhasznált közlemények száma:	32 (14 angol, 18 magyar)
Impakt faktora	28,457
Idézettség: független (összes)	109 (182)

X. KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS

Köszönetemet szeretném kifejezni korábban intézetvezetőimnek Prof. Dr. Leövey Andrásnak és Prof. Dr. Kakuk György egyetemi tanár uraknak, hogy lehetőséget biztosítottak a Debreceni Egyetem OEC I. sz. Belgyógyászati Klinikán történő munkavégzésre. Köszönet illeti Dr. Polgár Péter tanár urat, akinek munkacsoportjában korábban évekig dolgozhattam, aki PhD értekezésem társ-témavezetője volt.

Megkülönböztetett hálával és köszönettel tartozom tanítómesteremnek, Prof. Dr. Fülesdi Béla egyetemi tanár úrnak, aki bevezetett a tudományos vizsgálatok rejtelseibe és megtanított a precíz munkavégzésre. Köszönet illeti őt a vizsgálatok megtervezésében, kivitelezésében és kritikus értékelésében nyújtott segítségéért, illetve azért, hogy a tudományos munkában szerzett kiemelkedő tapasztalatát mindvégig önzetlenül osztotta meg velem. Hozzáértése, szakértelme és tisztessége példaértékű számomra.

Kiemelt köszönet illeti jelenlegi Intézet- és Tanszékvezetőmet, Prof. Dr. Paragh György egyetemi tanár urat, aki lehetőséget biztosított és támogatta tudományos munkám végzését, mind az I. Belklinika határain belül, mind azon kívül. Köszönöm bátorítását, biztatását, melyek nagyban hozzájárultak az értekezés elkészüléséhez.

Hálával tartozom Dr. Zrínyi Miklósnak a statisztika rejtelseibe történő bevezetéséért, és Prof. Dr. Bereczki Dánielnek a konstruktív konzultációkért.

Köszönettel tartozom Dr. Takács Erzsébet főorvosnőnek, akivel az iskolai szűrővizsgálatokat közösen végeztük. Ezúton is szeretném kifejezni köszönetemet az akkori szigorló orvosoknak (dr. Sterczel Katalin, dr. Borók Levente, dr. Juhász Levente, dr. Pintér Brigitta, dr. Plósz János, dr. Sasi Szabó László, dr. Sáska Sándor, dr. Süveges Ágnes, dr. Szabó Márta), akik becsületes munkája és kitartó lelkesedése nagyban hozzájárult a vizsgálat sikeréhez.

Hálásan köszönöm dr. George Settakis kollégának a Neurológia Klinikán elvégzett vizsgálatokban való aktív részvételt, a carotis és a transcranialis Doppler vizsgálatok kivitelezését. Köszönettel tartozom a Kardiológia Intézet echokardiográfiás munkacsoportjából Dr. Hegedűs Idának, Dr. Fülöp Tibornak és Dr. Kristóf Évának. Köszönetemet szeretném kifejezni Dr. Varga Zsuzsa tanárnőnek és munkatársainak az endothel dysfunctio vizsgálatában nyújtott értékes segítségéért, a mérések precíz kivitelezéséért. Köszönöm az I. sz. Belklinika asszisztenseinek, hogy a vizsgálatok gördülékeny lebonyolításában segítettek.

Köszönet illeti közvetlen munkatársaimat, munkacsoportunk tagjait, az azóta vezetésemmel PhD fokozatot szerzett Kollégákat: Dr. Katona Éva Melittát, Dr. Juhász Máriát és Dr. Lengyel Szabolcsot. Köszönetet mondok a tudományos munkába bekapcsolódó munkatársaim közül Dr. Barta Kittinek és Dr. Szántó Ildikónak.

Végezetül bár, de legnagyobb hálával Szüleimnek, Feleségemnek és Családomnak tartozom, akik szeretete, önzetlen támogatása, kitartó segítsége és bátorítása nélkül e munka nem készülhetett volna el.